

Neue Katalysatoren für die Sonogashira-Kupplung

Vom Fachbereich Chemie
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

genehmigte
Dissertation

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Axel Köllhofer
aus **Kenzingen**

Berichterstatter:

Prof. Dr. H. Plenio

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. M. Reggelin

Tag der Einreichung:

03.11.2003

Tag der mündlichen Prüfung:

15.12.2003

Darmstadt 2003

D 17

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Mai 1999 bis November 2003 am Eduard-Zintl-Institut für Anorganische und Physikalische Chemie des Fachbereichs Chemie der Technischen Universität Darmstadt unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Herbert Plenio

angefertigt. Ihm gilt mein besonderer Dank für die interessante Aufgabenstellung, sowie die sehr gute Betreuung bei der Durchführung und Abfassung dieser Arbeit.

Aufrichtiger Dank gilt meinen Laborkollegen Dr. Clemens Aberle, Dr. Martial Sanz, Dr. Myriam Laly, Dr. Anupama Datta, Dipl.-Ing. Marcus Süßner, Dipl.-Ing. Dominik Stumm, Dipl.-Ing. Markus an der Heiden, Dipl.-Ing. Michael Preuß, Dipl.-Ing. Holger Weyhardt, Dipl.-Ing. Guido Frey, Dipl.-Ing. Steffen Leuthäuser, Dipl.-Ing. Jens Hillerich, Alexander Sehring, Michael Herzing, Manuela Oppen, Matthias Lein, Silke Pieschel und Harry Remmele für das ausgezeichnete Arbeitsklima und ihre große Hilfsbereitschaft.

Besonderer Dank gilt Frau Ellen Pfeifer und Frau Elke Hilms, den beiden guten Seelen des Arbeitskreises.

Dr. Klaus Wannowius möchte ich für viele, ausgesprochen aufschlussreiche Diskussionen und interessante Denkanstöße danken.

Des weiteren möchte ich mich bei David Elliot und Thomas Pullmann für ihre präparative Unterstützung und bei Dipl.-Ing. Jamila Saroukh für die Durchführung der TRFA-Messungen bedanken.

Ein ganz besonderer, persönlicher Dank gilt Frau Nicole Reifschneider für ihre liebevolle Unterstützung.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht.

Homogeneous Catalysts supported on soluble Polymers: Biphasic Sonogashira Coupling of Aryl Halides and Acetylenes using MeOPEG-bound Phosphine-Palladium Catalysts for efficient Catalyst Recycling.

A. Köllhofer, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1416.

*Ein leistungsfähiger Katalysator für die Sonogashira-Kupplung von Chloraromaten.
(A versatile Catalyst for the Sonogashira Coupling of Aryl Chlorides.)*

A. Köllhofer, T. Pullmann, H. Plenio, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1086; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1056.

Recyclable Catalyst with cationic Phase Tags for the Sonogashira Coupling of Aryl Bromides and Aryl Chlorides.

H. Remmele, A. Köllhofer, H. Plenio, *Organometallics* **2003**, 22, 4098.

Für Nicky

„Es gibt eine Theorie, die besagt, wenn jemals irgendwer genau herausfindet, wozu das Universum da ist und warum es da ist, dann verschwindet es auf der Stelle und wird durch etwas noch Bizarres und Unbegreiflicheres ersetzt“

.....„ Es gibt eine andere Theorie, nach der das schon passiert ist.“

(Douglas Adams, *The Restaurant At The End Of The Universe*)

Verzeichnis der wichtigsten Abkürzungen

<i>Ac</i>	<i>Acetyl-</i>	<i>m</i>	<i>Multiplett (NMR)</i>
<i>1-Ad</i>	<i>1-Adamantyl-</i>	<i>Me</i>	<i>Methyl-</i>
<i>Ar</i>	<i>Aryl-</i>	<i>MeOPEG</i>	<i>Polyethylenglykol-Monomethylether</i>
<i>4-BAP</i>	<i>4-Bromacetophenon</i>	<i>Mes</i>	<i>Mesyl-, Methansulfonyl-</i>
<i>br</i>	<i>breit (NMR)</i>	<i>min</i>	<i>Minute</i>
<i>ⁿBu</i>	<i>n-Butyl-</i>	<i>M_w</i>	<i>Molekulargewicht</i>
<i>^tBu</i>	<i>tertiär-Butyl-</i>	<i>NMR</i>	<i>Magnetische Kernresonanz</i>
<i>4-CLAN</i>	<i>4-Chloranisol</i>	<i>PC</i>	<i>Propylencarbonat</i>
<i>4-CLAP</i>	<i>4-Chloracetophenon</i>	<i>Ph</i>	<i>Phenyl-</i>
<i>d</i>	<i>Dublett (NMR)</i>	<i>ⁱPr</i>	<i>iso-Propyl-</i>
<i>dba</i>	<i>Di-benzylidenaceton</i>	<i>P_w</i>	<i>Polimerisationsgrad</i>
<i>DC</i>	<i>Dünnschichtchromatographie</i>	<i>q</i>	<i>Quartett (NMR)</i>
<i>DMA</i>	<i>Dimethylacetamid</i>	<i>R</i>	<i>Organischer Rest</i>
<i>DMF</i>	<i>Dimethylformamid</i>	<i>rt</i>	<i>Raumtemperatur</i>
<i>DMSO</i>	<i>Dimethylsulfoxid</i>	<i>rflx.</i>	<i>reflux, Rückfluss</i>
<i>eq</i>	<i>Äquivalent</i>	<i>TES</i>	<i>Triethylsilyl-</i>
<i>Et</i>	<i>Ethyl-</i>	<i>Tf</i>	<i>Trifluormethansulfonyl-</i>
<i>Fc</i>	<i>Ferrocenyl-</i>	<i>THF</i>	<i>Tetrahydrofuran</i>
<i>GC</i>	<i>Gaschromatographie</i>	<i>TIPS</i>	<i>Triisopropylsilyl-</i>
<i>h</i>	<i>Stunde</i>	<i>TMS</i>	<i>Trimethylsilyl-</i>
<i>Hex</i>	<i>Hexyl-</i>	<i>TOF</i>	<i>Turn Over Frequency</i>
<i>Hz</i>	<i>Hertz (NMR)</i>	<i>TON</i>	<i>Turn Over Number</i>
<i>Kat.</i>	<i>Katalysator</i>	<i>TRFA</i>	<i>Totalreflektionsröntgenfluoreszenz-Analyse</i>
<i>J</i>	<i>Kopplungskonstante (NMR)</i>	<i>(TXRF)</i>	<i>(Total reflection X-Ray fluorescence)</i>
<i>L</i>	<i>Ligand</i>	<i>Ts</i>	<i>4-Tosyl-, 4-Toluolsulfonyl-</i>

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Aufgabenstellung	10
1.1	Der Begriff Katalyse	10
1.2	Ein kurzer historischer Abriss.....	11
1.3	Die Katalytische Reaktion.....	13
1.4	Homogene und heterogene Katalyse	15
1.5	Zweiphasenkatalyse.....	18
1.5.1	<i>Fest-flüssig Zweiphasenkatalyse</i>	<i>19</i>
1.5.2	<i>Flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse.....</i>	<i>20</i>
1.6	Pd-katalysierte Kreuzkupplungen als ideale Modellreaktionen für die Zweiphasenkatalyse	21
1.7	Liganden, Lösungsmittelsystem(e) und Träger.....	25
1.8	Aufgabenstellung.....	29
2	Zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden	30
2.1	Einleitung	30
2.2	Thermomorphes Zweiphasensystem für die Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden	31
2.3	Löslichkeitsverhalten von MeOPEG verschiedener Polymerisationsgrade im thermomorphen Zweiphasensystem CH ₃ CN/n-Heptan/NEt ₃ 5:5:2.....	33
2.4	Synthese von 4-(MeOPEG ₂₀₀₀ O)C ₆ H ₄ PPh ₂ (4).....	34
2.5	Darstellung von [4-(MeOPEG ₂₀₀₀ O)C ₆ H ₄ PPh ₂] ₂ PdCl ₂ (5)	35
2.6	Termomorphe, zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden.....	36
2.6.1	<i>Versuche zur Optimierung der Reaktionsbedingungen</i>	<i>36</i>
2.6.2	<i>Zweiphasenkatalyse.....</i>	<i>37</i>
2.6.3	<i>Zusammenfassung.....</i>	<i>40</i>
3	Zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden	41
3.1	Einleitung	41
3.2	Thermomorphe, zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden mit MeOPEG ₂₀₀₀ -geträgertem Triphenylphosphin.....	42
3.3	Sterisch anspruchsvolle, elektronenreiche Phosphorliganden.....	43
3.4	Synthese von MeOPEG ₂₀₀₀ OP ^t Bu ₂ (7) und MeOPEG ₂₀₀₀ OP(1-Ad ₂) (8)	45
3.5	Synthese von MeOPEG ₂₀₀₀ P ^t Bu ₂ (9) und MeOPEG ₂₀₀₀ P(1-Ad ₂) (10)	46
3.6	Thermomorphe Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden mit den sterisch anspruchsvollen MeOPEG ₂₀₀₀ -Phosphiniten (7) und (8) im System CH ₃ CN/n-Heptan/Et ₃ N.....	48
3.7	Thermomorphe Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden mit den sterisch anspruchsvollen MeOPEG ₂₀₀₀ -Phosphenen (9) und (10) im System CH ₃ CN/n-Heptan/Et ₃ N.....	49

3.8	Zwischenergebnis.....	50
3.9	Darstellung sterisch anspruchsvoller, niedermolekularer Phosphine	51
3.9.1	<i>Di-^tButyl- und Di-1-Adamantyl-Alkylphosphine</i>	51
3.9.2	<i>Di-^tButyl- und Di-1-Adamantyl-Arylphosphine</i>	55
3.10	Phosphinscreening.....	58
3.11	Kombiniertes Lösungsmittel- und Basenscreening	61
3.12	Darstellung eines MeOPEG ₂₀₀₀ -geträgerten (1-Ad ₂)PBn-Derivates	64
3.12.1	<i>Versuche zur konvergenten Synthese eines MeOPEG-geträgerten (1-Ad)₂PBn-Derivates.....</i>	65
3.12.2	<i>Lineare Synthese eines MeOPEG-fixierten (1-Ad)₂PBn-Derivates.....</i>	69
3.13	Thermomorphe, zweiphasige Sonogashira-Kupplung in DMF/n-Heptan	71
3.14	Thermomorphe, zweiphasige Sonogashira-Kupplung in DMSO/n-Heptan.....	75
3.15	Extraktive Reaktionsführung in der Zweiphasenkatalyse.....	78
3.16	Extraktive, zweiphasige Sonogashira-Kupplung mit DMSO/Na ₂ CO ₃	79
3.17	Extraktive, zweiphasige Sonogashira-Kupplung mit DMSO/HN ⁱ Pr ₂	81
3.18	Phosphine mit kationischen Seitenketten - alternative Liganden für die Sonogashira-Zweiphasenkatalyse.....	86
3.19	Extraktive, zweiphasige Sonogashira-Kupplung mit 27 in DMSO/HN ⁱ Pr ₂ und DMSO/Na ₂ CO ₃	89
3.20	Thermodynamische und kinetische Untersuchungen an den zweiphasigen Katalysatorsystemen	92
3.20.1	<i>Maximale Katalysatorstandzeit, Multizyklenkatalyse</i>	92
3.20.2	<i>Minimale effektive Katalysatorkonzentration</i>	96
3.20.3	<i>Kinetische Daten der Zweiphasenkatalyse; TOF-Messungen.....</i>	98
3.20.4	<i>Untersuchungen zum Katalysatorleaching.....</i>	104
3.21	Mechanistische Untersuchungen der Sonogashira-Kupplung mit ³¹ P-NMR-Spektroskopie	106
3.21.1	<i>Voruntersuchungen.....</i>	107
3.21.2	<i>Variation 1.....</i>	107
3.21.3	<i>Variation 2.....</i>	111
3.22.4	<i>Fazit.....</i>	113
4	Sonogashira-Kupplung von Arylchloriden	114
4.1	Einleitung	114
4.2	Screening	116
4.2.1	<i>Basenscreening</i>	118
4.2.2	<i>Phosphinscreening.....</i>	119
4.2.3	<i>Optimierung der Reaktionsbedingungen.....</i>	121
4.2.4	<i>Substratscreening</i>	124
4.2.5	<i>Zwischenergebnis</i>	125
4.2.6	<i>Sonogashira-Kupplung mit donorsubstituierten Chloraromaten.....</i>	127
4.2.7	<i>Chlorpyridine.....</i>	129

4.2.8	Chlorbenzoesäure/benzamid.....	129
4.2.9	Chloraniline.....	131
4.2.10	Chlorphenole.....	132
4.2.11	Benzofurane aus 2-Bromphenolen.....	134
5	Zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylchloriden.....	136
5.1	Zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylchloriden mit 26.....	137
5.2	Kationische (1-Ad) ₂ PBn-Liganden.....	138
5.3	Zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylchloriden mit kationisch geträgerten (1-Ad) ₂ PBn-Liganden.....	141
5.3.1	Variation der Reaktionsbedingungen.....	142
5.3.2	TOF-Messung über fünf Zyklen.....	143
5.4	Fazit.....	143
6	Experimental.....	145
6.1	General.....	145
6.2	MeOPEG ₂₀₀₀ OTs and MeOPEG ₂₀₀₀ OMes (1) and (2).....	146
6.2.1	MeOPEG ₂₀₀₀ OTs (1).....	146
6.2.2	MeOPEG ₂₀₀₀ OMes (2).....	146
6.3	4-Hydroxyphenyl-diphenylphosphine (3).....	147
6.4	4-(MeOPEG ₂₀₀₀ O)C ₆ H ₄ PPh ₂ (4).....	147
6.5	[4-(MeOPEG ₂₀₀₀ O)C ₆ H ₄ PPh ₂] ₂ PdCl ₂ (5).....	147
6.6	General procedure for the biphasic Sonogashira-coupling of aryl iodides.....	148
6.7	Di-(1-adamantyl)-chlorophosphine (6).....	148
6.8	General procedure for the preparation of MeOPEG-phosphinites (7) and (8).....	149
6.8.1	MeOPEG ₂₀₀₀ OP ^t Bu ₂ (7).....	149
6.8.2	MeOPEG ₂₀₀₀ OP(1-Ad) ₂ (8).....	149
6.9	General procedure for the preparation of MeOPEG-phosphines (9) and (10).....	150
6.9.1	MeOPEG ₂₀₀₀ P ^t Bu ₂ •HI (9).....	150
6.9.2	MeOPEG ₂₀₀₀ P(1-Ad) ₂ •HI (10).....	150
6.10	MeOPEG ₂₀₀₀ Cl (11).....	151
6.11	MeOPEG ₂₀₀₀ Cl (12).....	151
6.12	General procedure for the synthesis of Alkyl-di-(1-adamantyl)phosphonium-halides and Alkyl-di- ^t butylphosphonium-halides.....	152
6.12.1	Me ₂ ^t BuSiO(CH ₂) ₄ P ^t Bu ₂ •HI (13).....	152
6.12.2	Di- ^t butyl-benzyl-phosphoniumbromide, PhCH ₂ P ^t Bu ₂ •HBr (14).....	152
6.12.3	Me ₂ ^t BuSiO(CH ₂) ₄ P(1-Ad) ₂ •HI (15).....	153
6.12.4	Di-(1-adamantyl)-benzyl-phosphoniumbromide PhCH ₂ P(1-Ad) ₂ •HBr (16).....	153
6.12.5	Di-(1-adamantyl)-(4-bromomethyl-benzyl)-phosphoniumbromide, 4-BrCH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ P(1-Ad) ₂ •HBr (21).....	154
6.12.6	Di-(1-adamantyl)4-bromobenzy94l-phosphoniumbromide, 4-BrC ₆ H ₄ CH ₂ P(1-Ad) ₂ •HBr (23).....	154

6.13	General procedure for the preparation of Di-(1-adamantyl)- and Di- ^t butyl-arylphosphines	155
6.13.1	<i>PhP^tBu₂</i> (17)	155
6.13.2	<i>PhP</i> (1-Ad) ₂ (18)	155
6.13.3	4-(Me ₂ ^t BuSiO) <i>PhP^tBu₂</i> (19)	156
6.13.4	4-(Me ₂ ^t BuSiO) <i>PhP</i> (1-Ad) ₂ (20)	156
6.14	General procedure for the room temperature Sonogashira-coupling of aryl bromides	157
6.15	General procedure for the combined solvent/base-screening on the Sonogashira-coupling of aryl bromides.....	157
6.16	MeOPEG ₂₀₀₀ OCH ₂ CCH (22).....	157
6.17	4-(MeOPEG ₂₀₀₀ OCH ₂ CC)C ₆ H ₄ CH ₂ P(1-Ad) ₂ (24)	158
6.18	4-(MeOPEG ₂₀₀₀ OCH ₂)C ₆ H ₄ CH ₂ Br (25)	159
6.19	4-(MeOPEG ₂₀₀₀ OCH ₂)C ₆ H ₄ CH ₂ P(1-Ad) ₂ •HBr (26).....	159
6.20	General procedure for the biphasic Sonogashira-coupling of aryl bromides	160
6.21	General procedure for the TOF-experiments over five cycles	160
6.22	{4-[(Di-adamantan-1-yl-phosphanyl)-methyl]-benzyl}-triethyl-ammonium bromide (27)	161
6.23	{4-[(Di-adamantan-1-yl-phosponium)-methyl]-benzyl}-triphenylphosphonium-dibromide (28)	161
6.24	General procedure for the biphasic Sonogashira-coupling of aryl chlorides	162
6.25	TOF-experiment for the coupling of 4-chloroacetophenone and phenyl acetylene over five cycles.....	163
6.26	NMR-spectra of new coupling-products	163
6.26.1	1-Oct-1-ynyl-naphthalene (29).....	163
6.26.2	4,4'-Bis-(oct-1-ynyl)-benzophenone (30)	163
6.26.3	4,4'-Bis-[(triisopropylsilanyl)-ethynyl]-benzophenone (31)	164
6.26.4	2-[(Triisopropylsilanyl)-ethynyl]-benzamide (32).....	164
6.26.5	2-[(Triisopropylsilanyl)-ethynyl]-benzoic acid (33).....	164
6.26.6	5,7-Di-tert-butyl-2-phenyl-benzofuran (34)	164
7	Zusammenfassung	165
7.1	Phosphinliganden für die Zweiphasenkatalyse	165
7.2	Zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden.....	166
7.3	Zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden	166
7.4	Sonogashira-Kupplung von Arylchloriden	169
7.5	Zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylchloriden.....	170
7.6	Fazit	170
8	Literaturverzeichnis	171

1 Einleitung und Aufgabenstellung

1.1 Der Begriff Katalyse

Der Begriff der „Catalysis“ fand schon vor über 400 Jahren in einem Werk des Alchimisten Andreas Libavius, der 1597 erschienen „Alchemia“, Verwendung:

„Catalysis, wobei ein Ganzes in seine in sich geschlossenen Bestandteile (partes integrales) aufgelöst wird, aus denen es zusammengesetzt war.“¹

Im Anschluss verschwand dieser Terminus jedoch wieder aus dem wissenschaftlichen Sprachgebrauch und wurde von dem schwedischen Mediziner und Chemiker Jøns Jakob Berzelius im Jahre 1836 in die moderne Chemie eingeführt. Er leitet sich von dem griechischen Ausdruck „καταλιν“ = aufheben, losbinden ab. Berzelius erkannte die Natur eines Katalysators, der laut seiner Definition,

„Die katalytische Kraft scheint eigentlich darin zu bestehen, daß Körper durch ihre bloße Gegenwart, nicht durch ihre Verwandtschaft, die bei dieser Temperatur schlummernden Reaktionseigenschaften zu erwecken vermögen (...) indem sie dabei in dem Körper eine Umsetzung der Bestandteile in anderen Verhältnissen bewirken, ohne daß sie dabei mit ihren Bestandteilen notwendig selbst Theil nehmen, wenn dieß auch mitunter der Fall sein kann.“^{2,3}

als zusätzlicher Stoff in einer Reaktionsmischung vorhanden ist und diese Reaktion bei den gegebenen Bedingungen beschleunigt. Dabei benutzte Berzelius, wie auch Libavius 240 Jahre zuvor, für diesen Vorgang den Begriff der „Auflösung“, da er von der Vorstellung ausging, dass an einem Katalysator die Auflösung und Neuknüpfung chemischer Bindungen erfolgt.

Eine wichtige Präzisierung dieser Definition geht auf den deutschen Chemiker und Nobelpreisträger (1909, für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Katalyse)⁴ Wilhelm Ostwald zurück. Er verband die Wirkung eines Katalysators eindeutig mit der Tatsache, dass ein Katalysator in eine Reaktion eingreift, ohne dabei selbst verbraucht zu werden:

„Katalyse ist die Beschleunigung eines langsam verlaufenden chemischen Vorgangs durch die Gegenwart eines fremden Stoffes.“ (1894)⁵

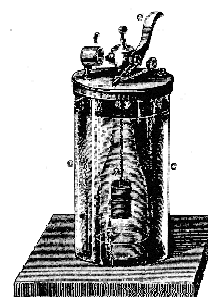
„Ein Katalysator ist jeder Stoff, der, ohne im Endprodukt einer chemischen Reaktion zu erscheinen, ihre Geschwindigkeit verändert.“ (1901)

Diese beiden allgemeingültigen Aussagen werden auch heute noch häufig als Definition zur Erklärung des Phänomens Katalyse verwendet.

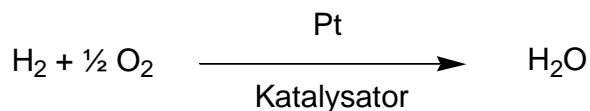
1.2 Ein kurzer historischer Abriss

Katalytische Reaktionen waren schon zum Zeitpunkt der Arbeiten von Berzelius lange bekannt und wurden auch in Gegenständen des täglichen Lebens eingesetzt. Ein berühmtes Beispiel hierfür ist das Feuerzeug des Apothekers und Pioniers in der Erforschung der katalytischen Eigenschaften von Platinmetallen^{6, 7} Johann Wolfgang Döbereiner, welches die katalytische Wirkung von Pt bei der Verbrennung eines Gemisches aus Wasserstoff und Luft nutzt.

Abbildungen 1-1 und 1-2 Döbereiner Feuerzeug (1823)

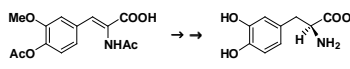
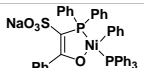



Beim Döbereinerschen Feuerzeug wird mittels Schwefelsäure und eines Zinkstabes im inneren Behälter Wasserstoffgas freigesetzt, welches anschließend durch ein Platinnetz geleitet wird, sich dort durch die katalytische Wirkung von Pt spontan entzündet und mit dem Luftsauerstoff zu Wasser verbrennt.

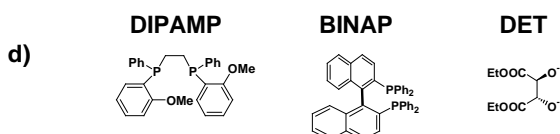


Neben dieser Anwendung für den „Hausgebrauch“ wurden ab Mitte des 19. Jahrhunderts auch großtechnische Verfahren entwickelt, die auf der Verwendung verschiedenster Katalysatoren beruhen. In Tabelle 1-1 sind einige der bekanntesten Beispiele aufgeführt.

Tabelle 1-1 Meilensteine in der Entwicklung der industriellen Katalyse

Jahr	Verfahren	Kat. ^{b)}	Reaktionsgleichung
1831	Oxidation von Schwefeldioxid mit Luftsauerstoff zu Schwefeltrioxid (P. Phillips)	Pt	$\text{SO}_2 + \frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow \text{SO}_3$
1906	Darstellung von Stickstoffmonoxid durch Verbrennung von Ammoniak mit Luftsauerstoff (Ostwald-verfahren) ^{a)}	Pt/Rh	$4 \text{NH}_3 + 5 \text{O}_2 \rightarrow 4 \text{NO} + 6 \text{H}_2\text{O}$
1908	Ammoniaksynthese aus den Elementen (Haber-Bosch Verfahren) ^{a)}	$\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$	$\text{N}_2 + 3 \text{H}_2 \rightarrow 2 \text{NH}_3$
1915	Oxidation von Schwefeldioxid mit Luftsauerstoff zu Schwefeltrioxid (BASF-Verfahren) ^{8, a)}	V_2O_5	$\text{SO}_2 + \frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow \text{SO}_3$
1926	Kohlenwasserstoffe aus Synthesegas (Fischer Tropsch Verfahren) ⁹	Fe	$x\text{CO} + (2x+1)\text{H}_2 \rightarrow \frac{x}{n} \text{C}_n\text{H}_{2n+2} + x\text{H}_2\text{O}$
1938	Hydroformylierung von Olefinen zur Darstellung von n- und iso-Aldehyden (Roelen, Oxo-Synthese) ¹⁰	$\text{Co}_2(\text{CO})_8$	$\text{RCH}=\text{CH}_2 + \text{H}_2 + \text{CO} \rightarrow \text{RCH}_2\text{CH}_2\text{CHO} + (\text{RCH}(\text{CHO})\text{CH}_3)$
1953	Niederdruckverfahren zur Olefinpolymerisation (Ziegler-Natta-Polymerisation) ^{11, 12, a)}	$\text{TiCl}_4/\text{AlEt}_3$	$\text{RCH}=\text{CH}_2 \rightarrow -(\text{RCH}-\text{CH}_2)_n-$
1960	Acetaldehyd durch Luftoxidation von Ethylen (Wacker-Hoechst Verfahren) ^{13, a)}	$\text{PdCl}_2/\text{CuCl}_2$	$\text{CH}_2=\text{CH}_2 + \text{O}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{CHO}$
1968	Carbonylierung von Methanol zu Essigsäure (Monsanto-Verfahren) ^{14, a)}	$[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{I}_2]^-$	$\text{CH}_3\text{OH} + \text{CO} \rightarrow \text{CH}_3\text{COOH}$
1971	Rh-Katalysierte Hydroformylierung von Olefinen im Niederdruckverfahren ^{a)} (Union Carbide-Prozeß)	$\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$	$\text{RCH}=\text{CH}_2 + \text{H}_2 + \text{CO} \rightarrow \text{RCH}_2\text{CH}_2\text{CHO} + (\text{RCH}(\text{CHO})\text{CH}_3)$
1971	L-Dopa durch enantioselektive Hydrierung (W. S. Knowles, Monsanto) ^{15, a)}	$\text{Rh}(\text{DIPAMP})^{\text{b)}$	
1977	Oligomerisierung von Ethylen (W. Keim, Shell Higher Olefin Process) ^{a)}		$n\text{CH}_2=\text{CH}_2 \rightarrow \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{2n-3}\text{CH}_2=\text{CH}_2$
1980	Enantioselektive Epoxidation von Allylalkohol zu Glycidol ^{a)} (B. Sharpless) ¹⁵	$\text{Ti}(\text{DET})_2^{\text{b)}$	
1980	Enantioselektive Transferhydrierung von Ketonen (Noyori) ¹⁵	$\text{Ru}(\text{BINAP})\text{Cl}_2^{\text{b)}$	$\text{ArCOR} + {}^i\text{PrOH} \rightarrow \text{ArCHROH}$
1984	n-Butyraldehyd aus Propen, Hydroformylierung mittels Zweiphasenkatalyse $\text{H}_2\text{O}/\text{organisch}$ (Rhône-Poulenc-Verfahren) ^{16, a)}	$\text{HRh}(\text{CO})(\text{TPPTS})_3^{\text{c)}$	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO} + (\text{CH}_3\text{CH}(\text{CHO})\text{CH}_3)$

a) Verfahren wird zur Zeit auch industriell verwendet, b) eingesetzter Katalysator, oft nicht mit der aktiven Spezies identisch, c) TPPTS = Triphenylphosphin(m-trisulfonat) $[\text{P}(\text{m-SO}_3\text{Ph})_3]^-$.



Heutzutage werden 14 der 20 wichtigsten synthetischen Chemikalien entweder direkt mittels katalytischer Verfahren dargestellt, aus durch Katalyse dargestellten Edukten synthetisiert oder anschließend in katalytischen Prozessen veredelt (Tabelle 1-2).^{17,}

18

Tabelle 1-2 Die 20 wichtigsten^{a)} synthetischen Chemikalien

Nr. ^{a)}	Stoff	Katalytischer Prozeß
1	Schwefelsäure	BASF-Verfahren
2	Ethen	Cracken von Erdöl
3	Kalk	-
4	Ammoniak	Haber-Bosch Verfahren
5	Natriumhydroxid	-
6	Chlor	-
7	Phosphorsäure	-
8	Propen	Verwendung als Monomer für die Ziegler-Natta Polymerisation
9	Soda	-
10	1,2 Dichlorethan	Aus Ethylen HCl und O ₂ , CuCl ₂
11	Salpetersäure	Ostwald Verfahren
12	Harnstoff	Ausgangsstoff NH ₃ aus dem Haber-Bosch Verfahren
13	Ammoniumnitrat	Edukte NH ₃ und HNO ₃
14	Benzol	Erdöl Raffination
15	Ethylbenzol	Aus Ethen und Benzol
16	Kohlendioxid	-
17	Vinylchlorid	Aus 1,2 Dichlorethan, Al ₂ O ₃
18	Styrol	Aus Ethylbenzol durch katalytische Dehydrierung
19	Terephthalsäure	Oxidation von p-Xylol, Co/Mn-Acetate
20	Methanol	Aus Synthesegas (CO + H ₂), ZnO/Cr ₂ O ₃

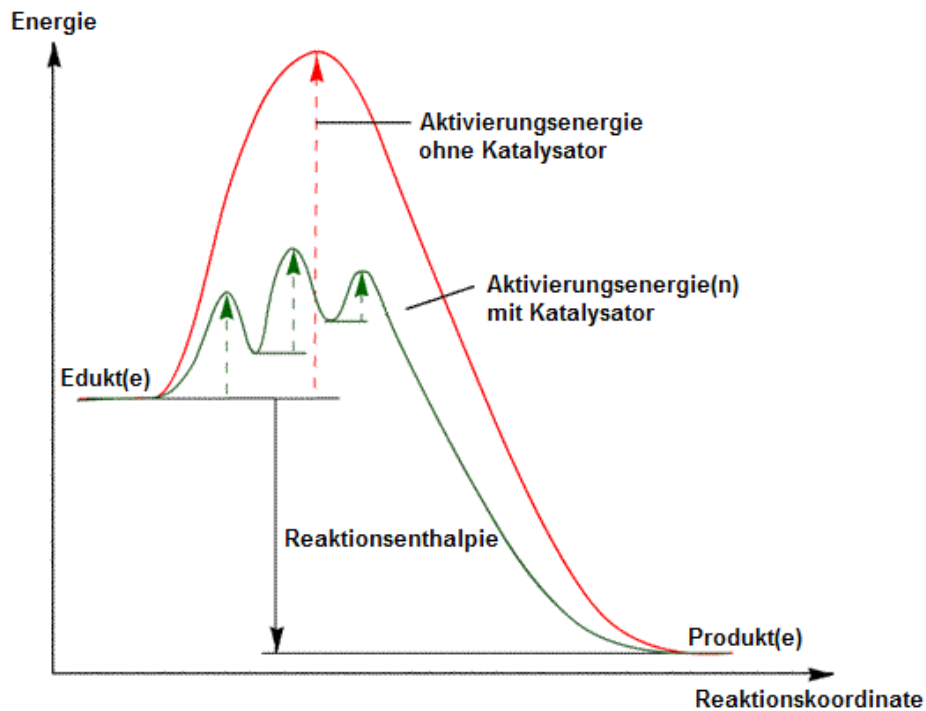
a) Abstufung anhand der produzierten Jahresmengen

1.3 Die Katalytische Reaktion

Die Wirkungsweise eines Katalysators besteht darin, dass die Möglichkeit eines alternativen Reaktionsweges mit - im Vergleich zur unkatalysierten Reaktion - geringerer Aktivierungsbarriere eröffnet wird. Durch diesen alternativen Reaktionsweg steigt zwar die Reaktionsgeschwindigkeit, jedoch bleibt die Energiebilanz unverändert. Dies bedeutet ebenfalls, dass bei Vorliegen eines chemischen Gleichgewichts zwar dessen Einstellung durch Verwendung eines Katalysators beschleunigt werden kann, jedoch die Lage des Gleichgewichts nicht beeinflusst wird.

Abbildung 1-3 zeigt diesen Sachverhalt. Obwohl die Wege der unkatalysierten und der katalysierten Reaktion deutlich verschieden sind, ist die Reaktionsenthalpie absolut identisch.

Abbildung 1-3 Verlauf einer Reaktion mit und ohne Katalysator



Die in Abbildung 1-3 gezeigten Kurven beziehen sich hauptsächlich auf die Umwandlung der Reaktanden im Verlauf einer katalytischen Reaktion.

Wie verhält es sich jedoch mit den Umwandlungen, die am Katalysator selbst ablaufen?

Da ein Katalysator aus der Reaktion unverändert hervorgeht, müssen diese Umwandlungen den selben Anfangs- und Endpunkt haben. Der Katalysator muss also einen Kreisprozess durchlaufen. Dieser Kreisprozess wird als Katalysezyklus bezeichnet.

Zwei wichtige Größen, die als Maß für die Qualität einer katalytischen Reaktion verwendet werden, sind die Turn Over Number (TON) und die Turn Over Frequency (TOF).

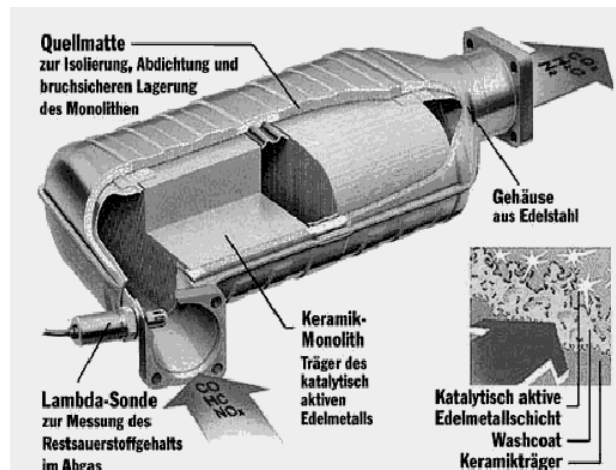
Die TON beschreibt die durchschnittliche Anzahl der durchlaufenen Katalysezyklen im Verlauf einer Reaktion, während die TOF noch eine zusätzliche Aussage über die Geschwindigkeit enthält, mit der die katalytischen Zyklen durchlaufen werden. Sie sind wie folgt definiert:

$$\text{TON} = \frac{\text{Umsatz (\%)}}{\text{Katalysatormenge (\%)}} \quad \text{TOF} = \frac{\text{Umsatz (\%)}}{\text{Katalysatormenge (\%)} \cdot \text{Zeit (h)}} \\ \left(= \frac{\text{TON}}{\text{Zeit}} \right)$$

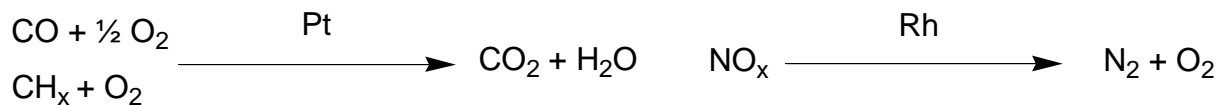
1.4 Homogene und heterogene Katalyse

Neben den allgemeingültigen Prinzipien der Katalyse, die in den letzten beiden Abschnitten diskutiert wurden, können katalytische Prozesse in zwei große Gruppen eingeteilt werden. Die Differenzierung in *homogene* und *heterogene* Katalyse stellt eine grundlegende Klassifizierung von katalytischen Prozessen dar und soll deshalb im folgenden kurz erläutert werden.

Bei einer *heterogenen* Katalyse befinden sich die Reaktanden und der Katalysator in unterschiedlichen Phasen, während eine *homogenkatalysierte* Reaktion in einer einzelnen Phase abläuft. Im Falle der Heterogenkatalyse liegt der Katalysator meist als unlöslicher Feststoff vor, während die Reaktanden flüssig oder gasförmig auf der Oberfläche dieses Festkörpers adsorbiert und umgesetzt werden. Die Homogenkatalyse findet hauptsächlich in kondensierter Phase statt, meist in verdünnter Lösung. Eines der prominentesten, wenn nicht sogar das in der Öffentlichkeit bekannteste Verfahren, welches auf einen heterogenen Katalysator zurückgreift, ist die Abgasreinigung bei Otto-Motoren durch den sogenannten 3-Wege-Katalysator, welcher in den USA seit Mitte der 1970er und in Deutschland seit 1984 im PKW eingesetzt wird.¹⁹

Abbildung 1-4 der 3-Wege Abgaskatalysator

Die im Abgas eines Verbrennungsmotors enthaltenen Schadstoffe NO_x , CO und CH_x werden auf der Oberfläche einer mit Edelmetallen (hauptsächlich Pt und Rh) beschichteten Keramik, teilweise oxidativ (Pt), teilweise reduktiv (Rh), in weniger umweltschädliche Gase (CO_2 und N_2) umgewandelt.

Schema 1-1 Reduktive und oxidative Abgasreinigung im Autokatalysator


Ein klassisches und sehr simples Beispiel einer homogenen Katalyse ist die NO-katalysierte SO_3 -Darstellung nach dem veralteten „Bleikammerverfahren“, bei der sich sowohl das Edukt SO_2 als auch der Katalysator NO unter den Reaktionsbedingungen in der Gasphase befinden.

Sowohl homogene als auch heterogene Katalysatoren finden also breite Verwendung in der industriellen Chemie und im täglichen Leben unserer Zeit. Es stellt sich also die Frage, welche Kriterien entscheidend sind, ob für eine geplante chemische Umsetzung ein homogener oder ein heterogener Katalysator verwendet werden soll.

Um diese Entscheidung zu fällen, müssen die jeweiligen Vor- und Nachteile der beiden Methoden in Erwägung gezogen werden, um den „idealen“ Katalysator für das jeweilige Problem zu finden.

Tabelle 1-3 Homogene vs. Heterogene Katalyse

Vergleichskriterium	Homogen	Heterogen
Katalytische Aktivität (TOF)	Hoch	Vergleichsweise niedrig
Einheitlichkeit der aktiven Zentren	Optimal „Single Site Katalysator“	Sehr uneinheitlich, starke Oberflächeneffekte
Selektivität	i. d. R. Hoch	Sehr unterschiedlich
Modifizierbarkeit der katalytischen Eigenschaften (Katalysatordesign)	Relativ einfach, z. B. durch Wahl der/des Liganden	Schwierig, empirisch
Untersuchungsmethoden zur Aufklärung des Katalysezyklus	viele spektroskopische und röntgenographischen Methoden	Nur wenige Methoden, Reaktion nur an der Oberfläche des unlöslichen Feststoffes
Verteilungsgrad des Katalysators	Optimal, da homogene Lösung/Gasmischung	Unterschiedlich, Gefahr von Diffusionsproblemen
Abtrennung des Katalysators nach erfolgter Reaktion, (Katalysatorrecycling)	Problematisch, oft mehrere Aufarbeitungsschritte, Recycling oft nicht möglich	Sehr einfach, meist durch Filtration/Dekantation → Effektives Recycling möglich

Anhand der in Tabelle 1-3 aufgeführten Fakten könnte man den Eindruck gewinnen, die Vorteile der homogenen Katalyse überwiegen. Bei genauerer Betrachtung der industriell wichtigen Prozesse (siehe auch Tabellen 1-1 und 1-2) erhält man jedoch ein völlig anderes Bild. Die industrielle Katalyse wird eindeutig von heterogenen Verfahren dominiert, etwa 80-85 % der in der chemischen Industrie angewendeten katalytischen Prozesse sind heterogen katalysiert.²⁰

Dies führt zu dem Schluss, dass die effektive Abtrennung des Katalysators von den Produkten das zentrale Problem darstellt, welches schwerer wiegt als die offensichtlichen Vorteile der homogenen Katalyse.

Welche Gründe gibt es für diesen Sachverhalt?

Zum einen spielen natürlich die Kosten für die verwendeten Metalle eine gewichtige Rolle, besonders wenn der Katalysator aus Edelmetallen wie Pt, Pd oder Rh besteht. Gerade bei den sehr teuren Platinmetallen²¹ besteht natürlich ein großes Interesse daran, nach erfolgter Reaktion das Metall quantitativ wieder zu gewinnen, aber auch bei katalytischen Verfahren mit den „billigen“ Metallen Fe, Co, Ti oder V ermöglicht die einfache Abtrennung des Katalysators eine Kostenersparnis durch die Vermeidung aufwendiger Reinigungsschritte.

Ein weiterer nicht zu unterschätzender Faktor liegt in der Vermeidung einer Kontamination der Produkte mit potentiell toxischen Schwermetallen, was besonders im Bereich der Feinchemikalien und Pharmazeutika von großer Bedeutung ist.

1.5 Zweiphasenkatalyse

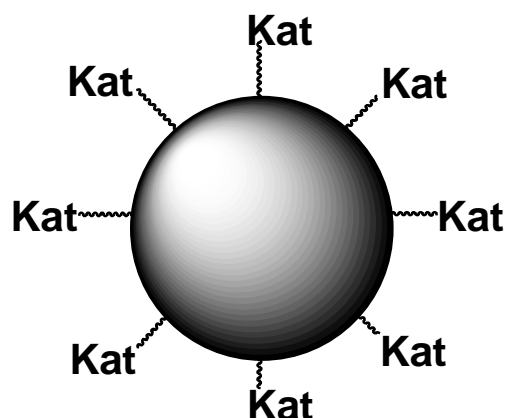
Aufgrund der Anforderungen, die an ein katalytisches Verfahren bezüglich der effizienten Abtrennung des Katalysators von den Produkten gestellt werden, tritt also die „klassische“ homogene Katalyse in den Hintergrund. Betrachtet man allerdings Tabelle 1-3, liegen die Vorteile einer Reaktionsführung unter den Bedingungen einer Homogenkatalyse auf der Hand und so erscheint es ein lohnenswertes Unterfangen, nach Methoden zu suchen, mit denen sich die jeweiligen Vorteile von homogener und heterogener Katalyse verbinden lassen.

Fast alle in diese Richtung gehenden Ansätze basieren auf dem Prinzip einer *Heterogenisierung* des Katalysators. Durch Aufbringen eines modifizierten, homogenen Katalysators auf einem Trägermaterial, soll eine effektive Abtrennung des Katalysators vom Reaktionsgemisch erreicht werden. Da es sich bei homogenen Katalysatoren nahezu ausschließlich um Metallkomplexe handelt, erscheint es sinnvoll, die jeweiligen Liganden des katalytisch aktiven Komplexes zu tragen. Dabei können prinzipiell zwei verschiedene Ansätze unterschieden werden.

1.5.1 Fest-flüssig Zweiphasenkatalyse

Bei der fest-flüssig Zweiphasenkatalyse wird das Katalysatormolekül mittels eines Linkers auf einen *unlöslichen* Träger aufgebracht, wodurch ein „echter“ heterogener Katalysator erzeugt wird.

Abbildung 1-5 Fixierung eines homogenen Katalysators an eine feste Phase



Als Trägersubstanzen kommen sowohl anorganische (z. B. modifizierte Kieselgele^{22, 23, 24, 25, 26}) als auch organische Materialien (z. B. Harze vom Merrifield-Typ^{27, 28, 29, 30}) in Frage. Durch die Fixierung eines homogenen Katalysators auf einem festen Träger kann ein rationelles Katalysatordesign verwirklicht werden.

Ausgelöst durch die bahnbrechenden Arbeiten Merrifields^{31, 32} entwickelte sich in den letzten Jahrzehnten ein wahrer Boom verschiedenster Anwendungen auf dem Gebiet der Festphasensynthese, welcher natürlich auch die Entwicklung festphasen-geträgerter Katalysatoren beinhaltet.

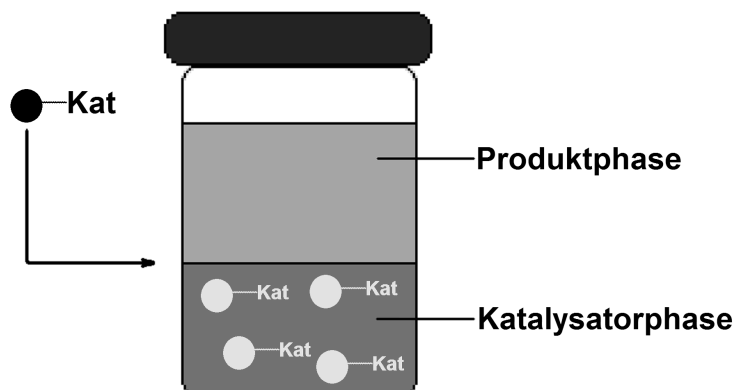
Dennoch geht interessanterweise ab Anfang der 1990er Jahre die Anzahl der Veröffentlichungen pro Jahr zum Thema fest-flüssig Zweiphasenkatalyse stetig zurück.³³ Das Nachlassen des Interesses an der Methode der Festphasenfixierung von homogenen Katalysatoren hängt hauptsächlich mit einem Problem zusammen, welches auf der noch immer heterogenen Natur des festphasenfixierten Katalysators beruht. Zwar ist ein auf Festphase gebundener Katalysator ein strukturelles Analogon eines homogenen Katalysators, jedoch unterliegt die Reaktion weiterhin, wie bei einem „klassischen“ heterogenen Katalysator, einer heterogenen Reaktionskinetik mit den in Tabelle 1-3 geschilderten Nachteilen.

Während das Interesse an der Heterogenisierung von Katalysatoren auf Festphasen nachlässt, findet eine gegenläufige Entwicklung bei der Verwendung löslicher Trägermaterialien zur Zweiphasenkatalyse statt.

1.5.2 Flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse

Bei der flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse wird ein katalytisch aktiver Metallkomplex an eine *lösliche* Trägersubstanz gebunden, die diesem Molekül in einem System zweier unmischbarer Flüssigkeiten eine möglichst vollständige Phasenpräferenz für eine der beiden Phasen aufprägt (Abbildung 1-6).^{34, 35}

Abbildung 1-6 Flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse

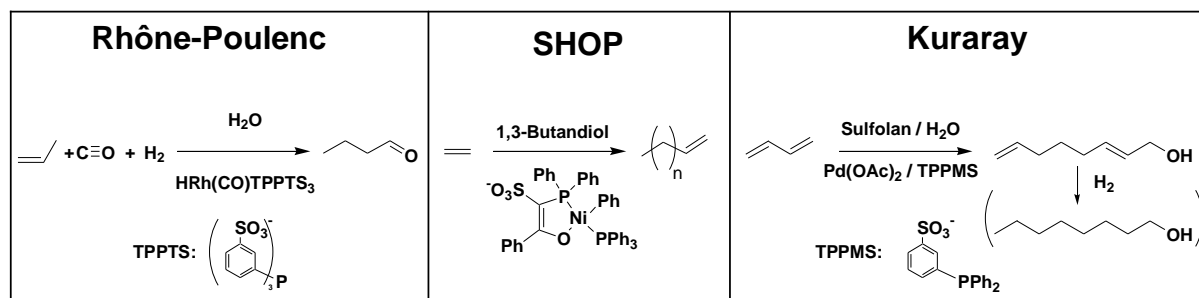


Aufgrund der Anforderung an das Gesamtsystem, zwei getrennte Phasen auszubilden, kommen nur Mischungen mit großer Differenz in den Polaritäten der beiden Flüssigkeiten in Frage, woraus sich automatisch auch die geeigneten Trägergruppen ableiten, die für eine hohe Phasenpräferenz ebenfalls sehr hohe oder sehr niedrige Polarität aufweisen müssen.

Je nachdem, ob die polare oder die unpolare der beiden Phasen den Katalysator enthalten soll, können verschiedenste Trägermaterialien eingesetzt werden, wie z. B. lösliche Polymere, kationische oder anionische Gruppen, perfluorierte Ketten (sog. „Pony-tails“) oder amphiphile Katalysatoren.^{36, 37}

Die zugehörigen Lösungsmittelsysteme für die flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse bestehen aus den folgenden Kombinationen: wässrig/organisch^{38, 39, 40}, polar-organisch/unpolar-organisch,⁴¹ fluorig/organisch,^{42, 43, 44, 45, 46} scCO₂/wässrig⁴⁷ oder organisch und IL(=ionische Flüssigkeit)/wässrig oder organisch.⁴⁸

Ein Mitauslöser für das gesteigerte Interesse an der flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse liegt mit Sicherheit auch im großen kommerziellen Erfolg dreier großtechnischer Verfahren, die auf eben diesem Prinzip beruhen. Es sind dies das Rhône-Poulenc-Verfahren zur Hydroformylierung von Propen, der Shell Higher Olefin Process (SHOP) zur Oligomerisierung von Ethylen zu 1-Olefinen und das Kuraray-Verfahren zur Hydrodimerisierung von Butadien (Schema 1-2).

Schema 1-2 Flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse in industriellen Verfahren

Die drei aufgeführten Verfahren beruhen auf der hohen Phasenpräferenz anionischer Liganden (SO_3^-) in polaren Lösungsmitteln gegenüber den unpolaren Produkten, die sich während der Reaktion jeweils als zweite Phase abscheiden. Die Abtrennung der Produkte vom Katalysator erfolgt über eine simple Phasenseparation. Anschließend kann der Katalysator für einen weiteren Reaktionszyklus verwendet werden.

Gerade der Erfolg dieser großtechnischen Verfahren zeigt das immense Potential der flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse. Sie kann als einfache und effektive Methode zur Lösung vieler Probleme dienen, die mit der effektiven Abtrennung des Katalysators von den Reaktionsprodukten assoziiert sind.

Die Realisierung geeigneter Verfahren zur vollständigen Rückgewinnung des Katalysators stellen - sowohl aus ökonomischen als auch aus ökologischen Erwägungen - eine der zentralen Herausforderung an die zukünftige Forschung in der homogenen Katalyse dar.

1.6 Pd-katalysierte Kreuzkupplungen als ideale Modellreaktionen für die Zweiphasenkatalyse

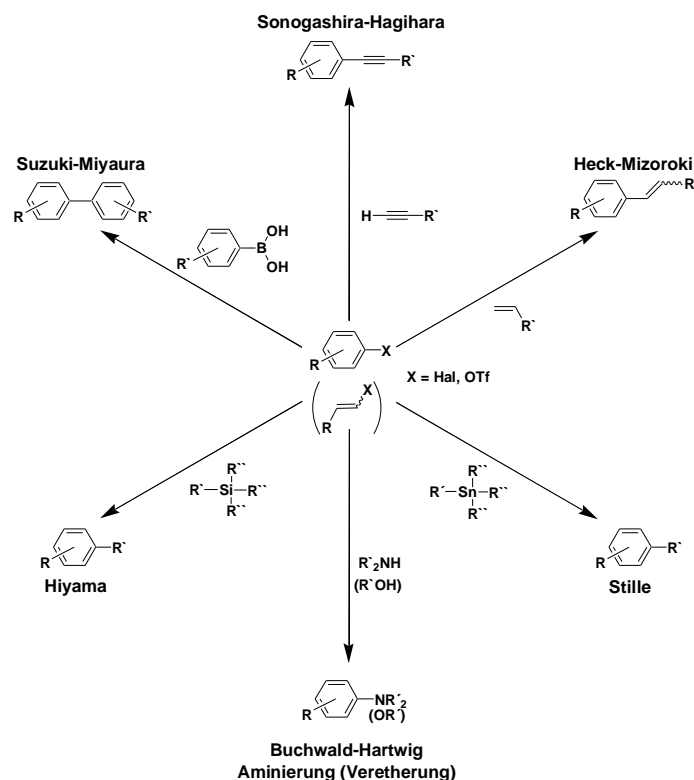
In den letzten 25-30 Jahren seit ihrer Entdeckung haben Pd-katalysierte Kreuzkupplungen große Bedeutung in der präparativen Chemie erlangt. Aufgrund des großen Interesses an diesem Reaktionstyp kann man mit Fug und Recht behaupten, dass Pd sich bezüglich der Vielfalt seiner Anwendungen zu dem wichtigsten Metall in der homogenen Katalyse gemausert hat.⁴⁹

Führt man z. B. mit den üblichen Suchroutinen für die chemische Online-Literaturrecherche (Current Contents oder SciFinderScholar) eine Suche nach „Palladium“ in Kombination mit dem Begriff „Catalysis“ durch, so beträgt der Anteil an Veröffentlichungen zum Thema Palladiumkatalyse etwa 70-80 % der insgesamt gefundenen Treffer.⁵⁰

Gerade die sogenannten Kreuzkupplungsreaktionen haben sich in rasanter Geschwindigkeit zu einem der zentralen Gebiete der chemischen Forschung entwickelt.^{51, 52, 53, 54, 55, 56, 57}

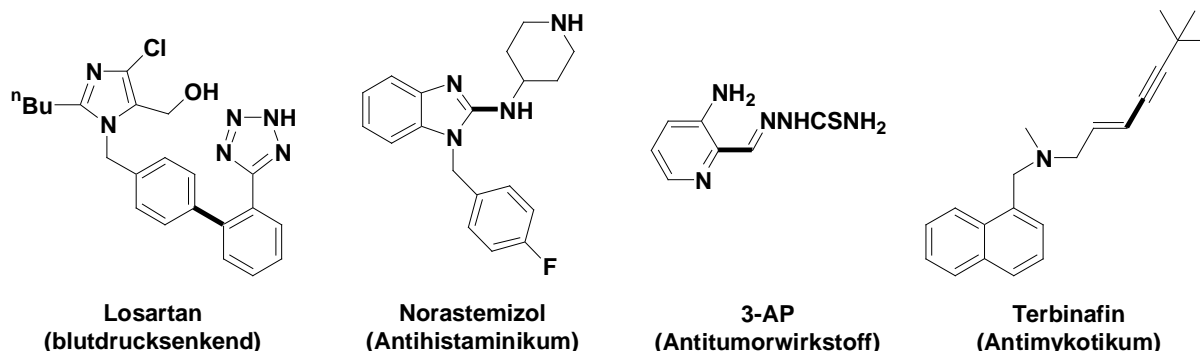
Einige der wichtigsten Vertreter aus der Klasse der Pd-katalysierten Kreuzkupplungen sind in Schema 1-3 gezeigt:

Schema 1-3 Pd-Kreuzkupplungen

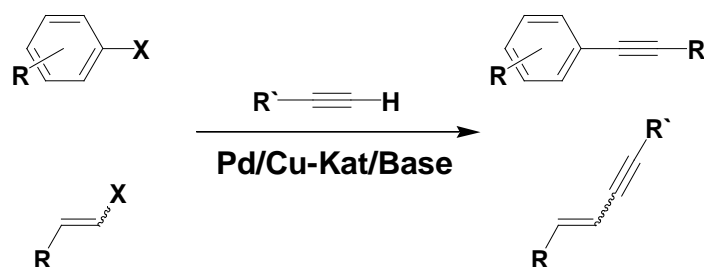


Wie man Schema 1-3 entnehmen kann, wird bei sämtlichen obigen Kreuzkupplungsreaktionen ein sp²-Halogenid/Triflat mit einem C-, N-, oder O-Nucleophil - unter formaler Abspaltung eines Säureäquivalentes - verknüpft (mit Ausnahme der Hiyama- und der Stille-Kupplung, bei denen R₃Si(Sn)X abgespalten wird).

Die Gründe für die steigende Beliebtheit dieser synthetischen Verfahren sind mannigfaltig. Im Endeffekt handelt es sich um eine nucleophile, aromatische (vinylische) Substitution; ein Verfahren, welches ohne die Verwendung eines Katalysators meist nur unter drastischen Bedingungen und/oder mit einer geringen Anzahl von Substraten durchführbar ist. Des weiteren zeichnen sich sämtliche Pd-Kreuzkupplungen durch eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, gepaart mit einer hohen Produktselektivität aus, was sie zu wichtigen Werkzeugen bei der Verwirklichung vielstufiger Synthesen aus dem Bereich der Naturstoffe oder Pharmazeutika macht (Schema 1-4).^{58, 59, 60, 61, 62}

Schema 1-4 (hervorgehobene Bindungen wurden durch eine Pd-Kreuzkupplung geknüpft)

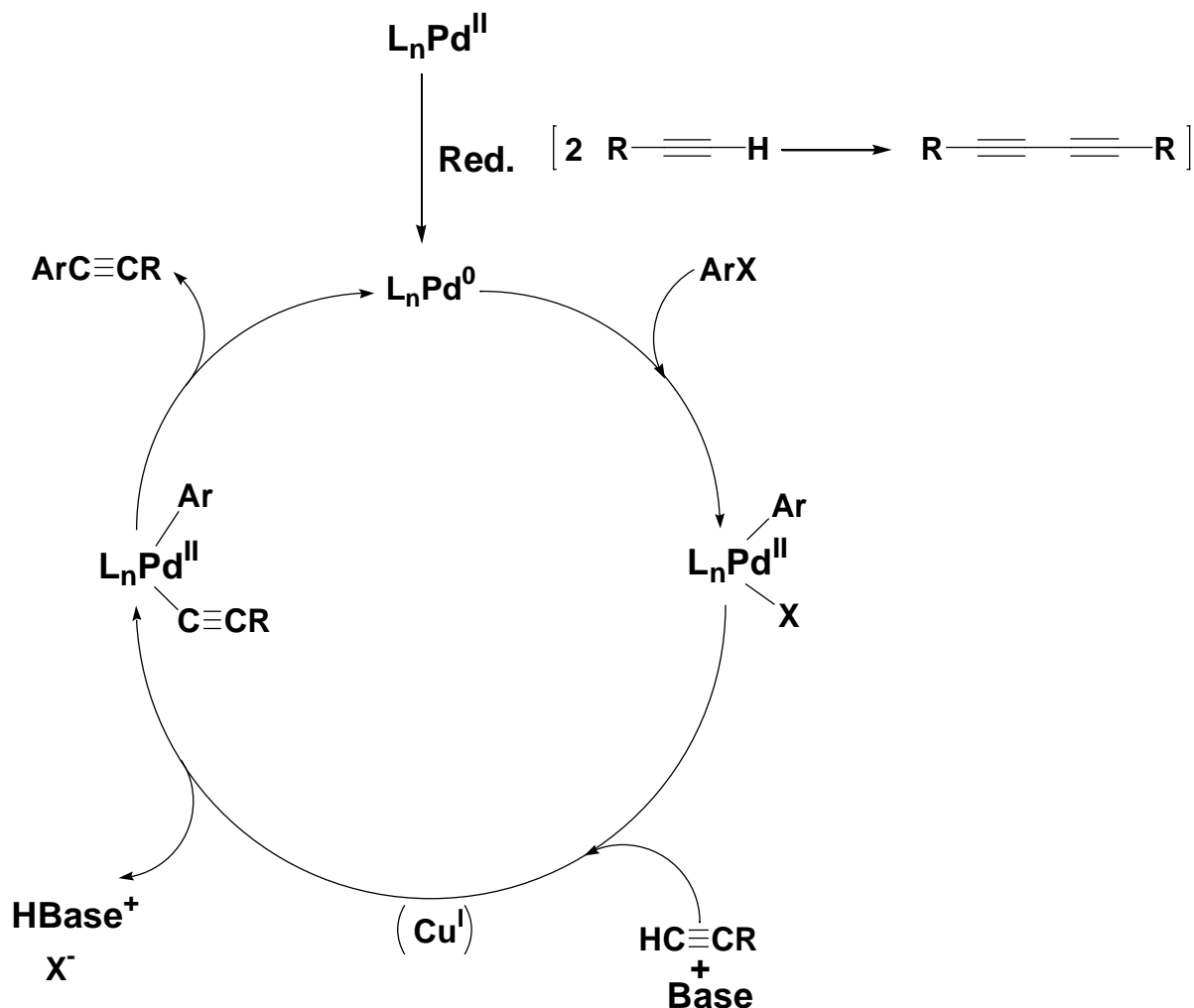
Als Modellreaktion, welche in dieser Arbeit untersucht werden sollte, wurde die Sonogashira-Hagihara-Kupplung (im weiteren Verlauf nur noch als Sonogashira-Kupplung bezeichnet) gewählt, bei der ein sp^2 -Halogenid/Triflat mit einem endständigen Alkin unter C-C Verknüpfung gekuppelt wird.

Schema 1-5 Die Sonogashira-Kupplung

Als Hauptgrund für diese Wahl ist die Bedeutung der Sonogashira-Kupplung für die Darstellung von Pharmazeutika, elektronischen und optischen Materialien, Naturstoffen und Flüssigkristallen zu nennen.^{61, 63, 64} Des weiteren erscheint sie aufgrund der Verwendung des homogenen Co-Katalysators Cu(I) als besonders interessante Herausforderung, da zur Verwirklichung eines effektiven Katalysatorrecyclings auch das Cu über alle Reaktionszyklen in der Katalysatorphase gehalten werden muss.

Am Beispiel der Sonogashira-Kupplung sollen im Anschluss einige der grundlegenden Eigenschaften aller Pd-Kreuzkupplungen erläutert werden. Im folgenden wird kurz der Reaktionsmechanismus anhand der Kupplung eines Arylhalogenides diskutiert und auf die Abstufung der Reaktivitäten in Abhängigkeit von der Abgangsgruppe **X** und den Substituenten **R** bzw. **R'** eingegangen.

Schema 1-6 „Lehrbuch“-Mechanismus der Sonogashira-Kupplung



Der postulierte Mechanismus der Sonogashira Kupplung enthält zunächst einen Präaktivierungsschritt, der in der Erzeugung der katalytisch aktiven Pd^0 -Spezies durch Reduktion eines Pd^{II} -Precursors besteht. Anschließend insertiert der koordinativ ungesättigte Pd^0 -Komplex in die ArX -Bindung. Dieser Vorgang wird als *oxidative Addition* bezeichnet und stellt häufig den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion dar. Nun erfolgt ein Ligandenaustausch am Pd, wobei, wahrscheinlich unter intermediärer Bildung eines $Cu(I)$ -Acetylids, die Kupplungskomponente RCC^- das Halogenidion substituiert. Dieser Schritt wird als *Transmetallierung* bezeichnet, da bei den meisten Kreuzkupplungen ein Metall oder Metalloid (Cu, B, Sn) an die nucleophile Kupplungskomponente gebunden ist. Als abschließender Teilschritt des Katalysezyklus erfolgt die Ablösung des Produktes unter Rückbildung der aktiven Pd^0 -Spezies, die sogenannte *reduktive Eliminierung*, worauf der nächste Zyklus durchlaufen werden kann.

Diese grundlegenden Teilschritte 1) oxidative Addition, 2) Transmetallierung und 3) reduktive Eliminierung sind allen Kreuzkupplungsreaktionen gemein.

Eine weitere Gemeinsamkeit besteht in der Reaktivitätsabfolge der verschiedenen Abgangsgruppen **X**, die sich umgekehrt proportional zu den Bindungsenergien der ArX-Bindung verhält, also in der Reihenfolge $I \gg OTf \geq Br \gg Cl$ abnimmt.⁶⁵

Des weiteren wirken elektronenziehende Reste **R** am aromatischen Ring, aufgrund der Schwächung der ArX-Bindung, aktivierend, während elektronenschiebende Reste den gegensätzlichen Effekt haben.

Bezüglich des Einflusses der Reste **R** des eingesetzten Acetylens auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Sonogashira-Kupplung kann die Abfolge Aryl- > R₃Si- > Alkyl- aufgestellt werden.

1.7 Liganden, Lösungsmittelsystem(e) und Träger

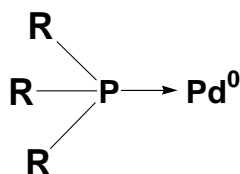
Wirft man einen genauen Blick auf die in den vorigen Abschnitten vorgestellten, homogen katalysierten Reaktionen, so fällt auf, dass in sehr vielen Systemen Phosphinliganden an das Metallzentrum gebunden sind. Es erschien also sinnvoll, sich bei der Auswahl der darzustellenden Liganden auf die dominierende Klasse der P-Liganden zu konzentrieren.

Betrachtet man außerdem den aktuellen Stand der Forschung im Bereich der Pd-Kreuzkupplungsreaktionen, so lässt sich eine weitere Präzisierung der Vorgabe machen. Eine Gemeinsamkeit der meisten hochaktiven Katalysatorsysteme, die für diesen Reaktionstyp in den letzten Jahren publiziert wurden, ist die Verwendung eines sterisch anspruchsvollen, elektronenreichen Phosphinliganden.⁵¹⁻⁵⁷

Die Begründung für die erhöhte katalytische Aktivität kann aus dem allgemeinen Mechanismus abgeleitet werden, der, wie in Schema 1-6 gezeigt, als entscheidende Teilschritte die *oxidative Insertion* einer Pd⁰-Spezies in die ArX-Bindung und im weiteren Verlauf die *reduktive Eliminierung* des Kupplungsproduktes vom Pd-Zentrum enthält.

Wie vor allem Hartwig et al. in mehreren Arbeiten zeigen konnten, scheint bei den hochaktiven Katalysatoren auf Basis sterisch anspruchsvoller, elektronenreicher Phosphine ein $(R_3P)_1Pd^0$ -Komplex mit nur 12 Valenzelektronen die eigentlich katalytisch aktive Spezies zu sein.^{66, 67, 68, 69, 70}

Schema 1-7



Die Bildung solch eines unterkoordinierten Metallkomplexes wird natürlich durch sterisch anspruchsvolle Liganden begünstigt, während eine hohe Elektronendichte am Donoratom zur Stabilisierung des Komplexes beiträgt. Ein weiterer positiver Effekt eines Liganden mit großem Raumbedarf ist die Förderung der reduktiven Eliminierung des Kupplungsproduktes. Ein elektronenreicher Ligand erhöht zusätzlich noch die Fähigkeit des Pd-Zentrums zur Insertion in die ArX -Bindung.

Vergleicht man die bisher in verschiedenen Arbeiten angewendeten Zweiphasensysteme, so zeigt sich, dass auch hier eine Auswahl getroffen werden kann.

Die Verwendung ionischer Flüssigkeiten und perfluorierter Lösungsmitteln erscheint nicht nur aus Kostengründen wenig attraktiv, auch ist mit beiden Substanzklassen eine gewisse Umweltproblematik assoziiert.

So erweisen sich Perfluoralkane in der Atmosphäre als ausgesprochen langlebig und ihre Wirkung auf die Reaktionen in der Ozonschicht der Troposphäre ist noch nicht vollständig geklärt. Ionische Flüssigkeiten zeichnen sich durch einen nicht-messbaren Dampfdruck aus und sollten deshalb eigentlich aus ökologischen Gesichtspunkten sehr interessante Alternativen zu den klassischen Lösungsmitteln darstellen. Diese Eigenschaft der Nicht-Flüchtigkeit kann jedoch auch zu einem großen Problem bei der Aufreinigung und Entsorgung IL-haltiger Gemische werden, da eine thermische Trennung durch Destillation unmöglich wird. Des weiteren zeigten erste toxikologische Untersuchungen zu dem besonders häufig verwendeten N-Methylimidazolium-System mit schwach-kordinierenden Anionen wie BF_4^- , PF_6^- , $CF_3SO_3^-$ oder $N(CF_3SO_3)_2^-$ eher ent- als ermutigende Ergebnisse.⁷¹ Es soll jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass sich eine Pilotanlage zur Ni-katalysierten Olefin-Oligomerisierung unter IL-Zweiphasenbedingungen (DIFASOL-Prozeß) seit kurzem in

Betrieb befindet.⁷² Dieses Verfahren greift allerdings auf eine ionische Flüssigkeit mit Chloroaluminaten als Gegenion zurück, welche auch die ersten beschriebenen Vertreter der IL-Klasse waren.⁷³

Die Verwendung von überkritischem CO₂ (scCO₂) als Katalysatorphase erscheint als interessante Alternative, insbesondere, da es sich um ein nicht toxisches, nicht brennbares und leicht verfügbares Solvens handelt, welches durch das Verfahren zur Entkoffeinierung von Kaffee bereits seit Jahrzehnten industrielle Anwendung findet. Eine erste Pilotanlage zur - allerdings heterogen katalysierten - Hydrierung in scCO₂ befindet sich seit kurzem in Großbritannien in Betrieb und zeigt das Potential dieser Methode auf.⁷⁴

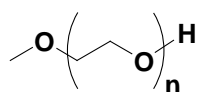
Für eine Anwendung in der homogenen Katalyse ergeben sich jedoch einige Einschränkungen. Zum einen die Notwendigkeit der Verwendung relativ teurer Druckreaktoren, zum anderen die relativ schlechten Lösungseigenschaften von scCO₂. Um katalytisch aktive Metallkomplexe in scCO₂ löslich zu machen, werden häufig perfluoralkylierte Seitenketten verwendet, welche im vorigen Absatz als nur bedingt geeignete Substanzklasse eingestuft wurden. Allerdings existiert auch nach der Solubilisierung des Katalysators, aufgrund der erwähnten schlechten Lösungseigenschaften von CO₂, das Problem, dass oft keine homogene Reaktion bezüglich der Reaktanden vorliegt, woraus Diffusionsprobleme resultieren können.⁷⁵

Es erscheint deshalb nur dann sinnvoll, die Wahl von überkritischem CO₂ als Solvens und die damit verbundene Notwendigkeit zur Anwendung hoher Drücke, nur bei Reaktionen, die ohnehin unter erhöhtem Druck (z. B. Hydrierung, Hydroformylierung) durchgeführt werden, in Betracht zu ziehen.

Anhand obiger Überlegungen verbleiben schließlich noch die Zweiphasenkatalyse in Wasser oder organischen Standardsolvenzen und die Verwendung löslicher Polymere oder ionischer Trägergruppen.

Als ein besonders geeignetes, lösliches Polymer für die flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse bietet sich Polyethylenglykol-Monomethylether (MeOPEG) an,

Schema 1-8



Polyethylenglykol-Monomethylether (MeOPEG)

da es viele der Anforderungen für eine ökonomisch und ökologisch interessante Zweiphasenkatalyse erfüllt.

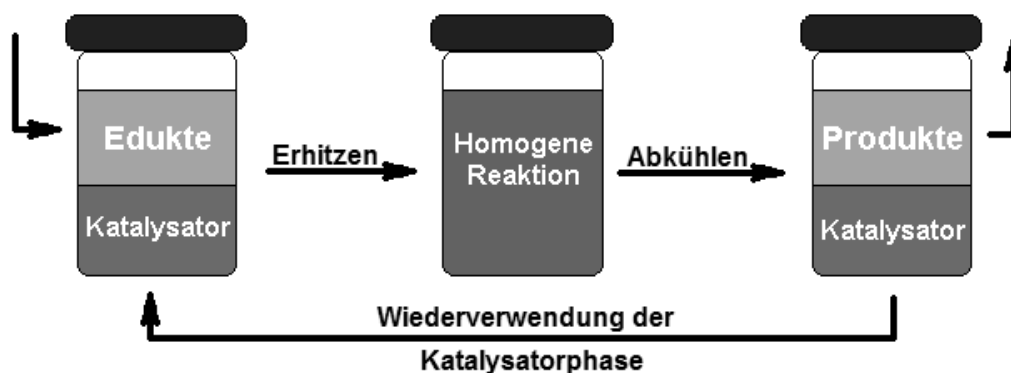
Es ist nicht nur ungiftig,⁷⁶ preisgünstig, einfach an der terminalen OH-Gruppe funktionalisierbar und in verschiedenen Polymerisationsgraden verfügbar,⁷⁷ sondern löst sich auch hervorragend in vielen polaren Lösungsmitteln wie MeOH, CH₃CN, DMF, DMSO und Wasser, während es in unpolaren Lösungsmitteln wie Et₂O oder Alkanen vollständig unlöslich ist.

Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die angestrebte, hohe Phasenpräferenz für die polare Phase, welche für eine effektive Zweiphasenkatalyse Grundvoraussetzung ist (Abb. 1-6), mit der kovalenten Anbindung eines Katalysators an MeOPEG verwirklicht werden kann. Bei der Auswahl geeigneter ionischer Trägergruppen erscheinen insbesondere kationische Spezies wie NR₃⁺ interessant.^{78, 79}

Erstaunlicherweise finden sich in der Literatur der letzten Jahre nur sehr wenige Beispiele für eine, durch lösliche Polymere gestützte, Zweiphasenkatalyse.^{80, 81, 82, 83} Namentlich die Gruppe von Bergbreiter lieferte auf diesem Gebiet einige interessante Ansätze.⁸⁴

Eine besonders elegante Methode, die in der Gruppe um Bergbreiter entwickelt wurde, ist die Reaktionsführung unter *thermomorphen* Bedingungen (Abbildung 1-7).

Abbildung 1-7 Thermomorphe flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse.



Bei der thermomorphen flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse sind Katalysatorphase und Produktphase oberhalb einer bestimmten Temperatur vollständig miteinander mischbar und ermöglichen eine homogene Reaktionsführung, während die Abtrennung der Produkte unterhalb der kritischen Mischungstemperatur durch eine simple Phasentrennung erfolgen kann.

1.8 Aufgabenstellung

Das allgemeine Ziel dieser Arbeit bestand in der Übertragung des Prinzips der flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse auf eine Reaktion mit industrieller Bedeutung und in der Entwicklung eines leistungsfähigen Katalysators, welcher ebenfalls effektiv über mehrere Reaktionszyklen wiederverwendet werden kann. Dabei sollte besondere Aufmerksamkeit auf die Verwendung möglichst preisgünstiger und umweltfreundlicher Reagenzien gelegt werden.

Die Sonogashira-Kupplung erscheint hierfür als eine besonders interessante Modellreaktion, da die bisher bekannten Katalysatoren für eine flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse nur mit Aryliodiden und aktivierten Arylbromiden befriedigende Ergebnisse liefern. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass in den bisherigen Arbeiten keine elektronenreichen, sterisch anspruchsvollen Phosphinliganden mit geeigneten Trägergruppen verfügbar waren.

Somit lässt sich folgende Zielsetzung für diese Arbeit formulieren:

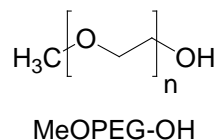
- Darstellung elektronenreicher, sterisch anspruchsvoller Phosphinliganden und deren kovalente Verknüpfung mit MeOPEG oder kationischen Trägergruppen.
- Entwicklung eines effektiven, wiederverwendbaren Katalysators für die Sonogashira-Kupplung mittels der flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse unter Verwendung organischer Standardsolvenzien.
- Optimierung des Katalysatorsystems bezüglich einer hohen Bandbreite an Substraten für die Sonogashira-Kupplung (Aryliodide, -bromide und wenn möglich auch Arylchloride).
- Bestimmung thermodynamischer und kinetischer Parameter (TON und TOF).
- Optimierung des Zweiphasensystems und Katalysators in Hinblick auf minimales Katalysatorleaching und maximale Aktivität.

2 Zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden

2.1 Einleitung

Um die Tragfähigkeit des Konzeptes einer flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse mit MeOPEG-geträgerten Phosphenen zu verifizieren, sollte der in der Originalliteratur von Sonogashira 1975⁸⁵ verwendete, klassische Katalysator $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ als MeOPEG-fixierte Variante dargestellt und anschließend in einem geeigneten Zweiphasensystem auf seine katalytische Aktivität bei der Umsetzung verschiedener Aryliodide mit 1-Alkinen untersucht werden.

Schema 2-1



Die Umsetzung der obigen Vorgabe sollte in vier Schritten erfolgen:

1. Auffinden eines geeigneten thermomorphen Zweiphasensystems.
2. Untersuchung des Löslichkeitsverhaltens von MeOPEG verschiedener Polymerisationsgrade in diesem Zweiphasensystem.
3. Synthese eines MeOPEG-geträgerten PPh_3 -Derivates geeigneten Molekulargewichtes mit anschließender Umsetzung zum entsprechenden Palladium(II)-Komplex.
4. Thermomorphe, zweiphasige Sonogashira-Kupplung verschiedener Aryliodide mit 1-Alkinen unter Verwendung des dargestellten, polymergeträgerten Katalysators.

2.2 Thermomorphes Zweiphasensystem für die Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden

An ein zur thermomorphen Reaktionsführung geeignetes Zweiphasensystem müssen gewisse Anforderungen gestellt werden. Da es sich bei MeOPEG um eine sehr polare Verbindung handelt, muss die Katalysatorphase aus dem polaren Bestandteil des Zweiphasensystems bestehen, während für die zweite Phase, die im weiteren als Produktphase bezeichnet werden soll, nur unpolare Solvenzien in Frage kommen. Des weiteren muss eine temperaturabhängige Mischungslücke im System vorliegen, die nach Abschluss der Reaktion eine einfache Abtrennung der Produktphase erlaubt. Diese Voraussetzungen schränken die in Frage kommenden Lösungsmittel dahingehend ein, dass für die unpolare Produktphase praktisch nur Alkane Verwendung finden können. Die Katalysatorphase muss also aus einem Solvens bestehen, welches nicht mit Alkanen mischbar ist und außerdem ein geeignetes Lösungsmittel für die Sonogashira-Kupplung darstellt.

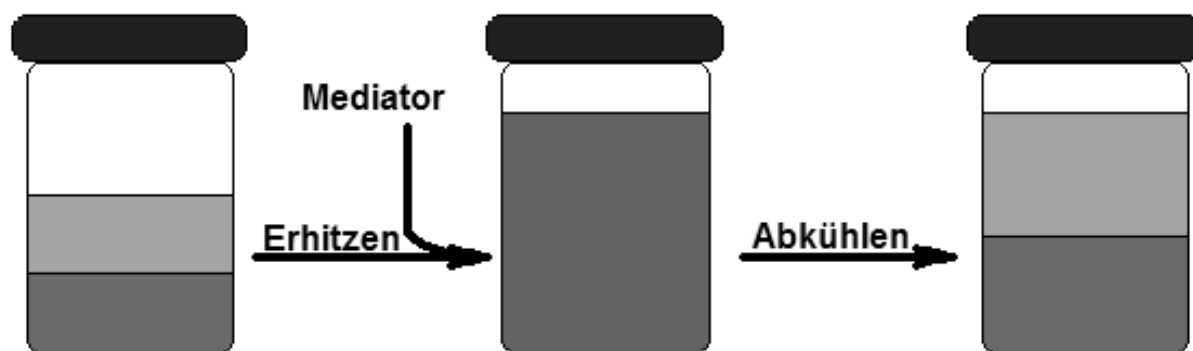
In der Originalliteratur von Sonogashira et al. wurden Amine wie HNEt_2 oder NEt_3 sowohl als Lösungsmittel als auch als Basen verwendet.⁸⁵ Dies ist jedoch aufgrund der zu geringen Löslichkeit von MeOPEG in einfachen Alkylaminen und deren vollständige Mischbarkeit mit Alkanen nicht auf die Zweiphasenkatalyse mit MeOPEG-geträgerten Katalysatoren anwendbar.

Zu den häufig für die Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden verwendeten Lösungsmitteln zählen allerdings auch Nitrile wie CH_3CN und PhCN , sowie N,N-Dialkylamide wie DMF und DMA.⁸⁶ Diese polaren Lösungsmittel sind außerdem, mit Ausnahme von Benzonitril, bei Raumtemperatur nicht mit Alkanen mischbar und kommen somit auch für die thermomorphe Zweiphasenkatalyse in Frage.

Sowohl DMF als auch DMA bilden mit n-Heptan, welches als Produktphase ausgewählt wurde, ein thermomorphes System. Erste Voruntersuchungen zeigten allerdings, dass trotz der Ausbildung von zwei Phasen bei Raumtemperatur, die Kombinationen DMF/n-Heptan bzw. DMA/n-Heptan nur bedingt geeignet sind. Das Hauptproblem liegt darin, dass die unpolare Phase etwa 10-20 % an DMF (DMA) enthält. Die dadurch bedingten Verluste an Katalysatorphase („Lösungsmittel-Leaching“) könnten zwar durch destillative Rückführung der Produktphase wieder ausgeglichen werden, jedoch ist dies bei den hohen Siedepunkten von DMF bzw. DMA mit relativ großem Energieaufwand verbunden und deshalb unpraktikabel.

Deshalb sollte auf eine Katalysatorphase mit niedrigerem Siedepunkt zurückgegriffen werden. Hierfür bot sich Acetonitril (CH_3CN) an. Zwar mischen sich Acetonitril und n-Heptan auch am Siedepunkt von CH_3CN (82°C) nicht, dieses Problem kann jedoch durch Zugabe einer dritten Komponente, die als Lösungsvermittler (Mediator) dient, gelöst werden.

Abbildung 2-1 Erzeugung thermomorphen Verhaltens durch Zugabe eines Mediators.



Ein geeigneter Mediator muss zumindest bei der gewünschten Reaktionstemperatur vollständig mit beiden Phasen mischbar sein. Da die klassische Sonogashira-Kupplung mit Aminbasen durchgeführt wird, erschien es sinnvoll, ein Amin mit geeignetem Siedepunkt als Mediator zu verwenden.

Zur Bestimmung der Zusammensetzung eines ternären Gemisches mit thermomorphem Verhalten wurde einer siedenden 1:1-Mischung aus Acetonitril und n-Heptan so lange tropfenweise Triethylamin (Sdp. 81°C) zugegeben, bis sich eine homogene Phase ausbildete.

Aus diesem einfachen Experiment ergab sich ein Mischungsverhältnis für $\text{CH}_3\text{CN}/\text{n-Heptan}/\text{NEt}_3$ von 5:5:2.

2.3 Löslichkeitsverhalten von MeOPEG verschiedener Polymerisationsgrade im thermomorphen Zweiphasensystem CH₃CN/n-Heptan/NEt₃ 5:5:2

Im Anschluss an die obigen Untersuchungen sollte nun überprüft werden, ob sich MeOPEG als polymerer Träger für eine Zweiphasenkatalyse in CH₃CN/n-Heptan/NEt₃ eignet. Hierzu müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein:

- Möglichst vollständige Phasenpräferenz des Polymers für die (polare) Katalysatorphase im zweiphasigen Gemisch.
- Vollständige Löslichkeit des Polymers unter den homogenen einphasigen Reaktionsbedingungen.

Diese Löslichkeitsparameter sind bei einem Polymer - im Gegensatz zu einer niedermolekularen Verbindung - auch vom Polymerisationsgrad P_w abhängig, weshalb die folgenden Untersuchungen jeweils mit MeOPEG verschiedener Molekulargewichte M_w durchgeführt wurden.

Polyethylenglykol-Monomethylether MeOPEG-OH kann in mehreren unterschiedlichen Molekulargewichten bezogen werden, typischerweise sind bei den meisten Anbietern Polymere von 300 bis 5000 Dalton erhältlich, wobei die Verbindungen mit einem M_w bis etwa 750 ölige Substanzen sind, welche sich nur schwer handhaben lassen.

Ein weiterer Faktor, der in Betracht gezogen werden muss, ist die Tatsache, dass die Isolierung des Polymers durch Fällung, ebenfalls bei MeOPEG mit hohem M_w deutlich leichter zu realisieren ist. Zwar kann man davon ausgehen, dass mit größer werdendem Polymerisationsgrad die Phasenpräferenz für die Katalysatorphase ansteigt, jedoch muss man auch bedenken, dass mit steigendem Molekulargewicht des Polymerträgers auch naturgemäß der Gehalt des Katalysators an der Gesamtmasse des Polymers sinkt. Hierdurch wird nicht nur die Charakterisierung der jeweiligen Produkte (Endgruppenbestimmung) immer ungenauer, mit steigendem Polymerisationsgrad steigt auch die benötigte Absolutmenge des polymeren Katalysators.

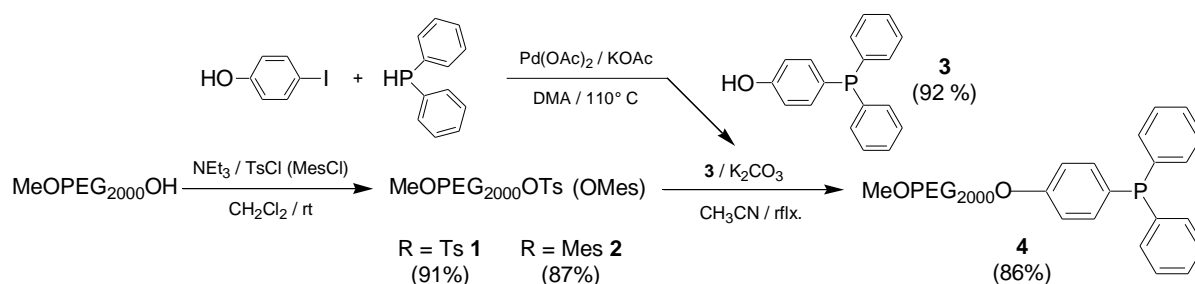
Deshalb musste ein brauchbarer Kompromiss aus maximaler Phasenpräferenz (hoher P_w) und möglichst genauer Charakterisierbarkeit (niedriger P_w) gefunden

werden. Hierzu wurden jeweils 50 μmol MeOPEG-OH unterschiedlicher Polymerisationsgrade zu einer Mischung aus CH_3CN (10 mL), n-Heptan (10 mL) und NEt_3 (4 mL) gegeben und anschließend für ca. 5 min auf 80°C erhitzt. Dabei konnte in allen Fällen die Bildung einer homogenen Lösung beobachtet werden. Nach anschließendem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die obere Phase abgetrennt, auf ca. 0.5 mL eingeeengt und mit $^1\text{H-NMR}$ untersucht. Diese einfachen NMR-spektroskopische Untersuchungen konnten zeigen, dass ein Molekulargewicht des Polymers von 2000 Dalton ($P_w \approx 45$, im weiteren Verlauf dieser Arbeit als MeOPEG₂₀₀₀ bezeichnet) ausreichend ist, um eine praktisch quantitative Phasenpräferenz zu erreichen. MeOPEG₂₀₀₀ ist mit einem Schmelzbereich von $50\text{--}55^\circ\text{C}$ außerdem einfach zu handhaben und kann aus Lösung durch Zugabe von Et_2O quantitativ ausgefällt werden. Deshalb wurde in den folgenden Experimenten ausschließlich mit MeOPEG₂₀₀₀ gearbeitet.

2.4 Synthese von 4-(MeOPEG₂₀₀₀O)C₆H₄PPh₂ (4)

Im Anschluss an die obigen Voruntersuchungen wurde nun die Synthese eines polymerfixierten Triphenylphosphins in Angriff genommen. Die Darstellung der Zielverbindung gelang aus MeOPEG₂₀₀₀OH über zwei Stufen.⁸⁷ Im ersten Schritt der Synthese wurde durch Tosylierung bzw. Mesylierung die terminale OH-Funktion des Polymers in eine gute Abgangsgruppe für eine nucleophile Substitution überführt. Das erhaltene MeOPEG₂₀₀₀OTs (**1** (OMes) **2**) konnte durch eine einfache nucleophile Substitutionsreaktion mit 4-Hydroxyphenyl-diphenylphosphin **3**, welches sich nach einer Vorschrift von Stelzer et al.⁸⁸ leicht aus HPPh_2 und 4-Iodphenol unter Pd-Katalyse darstellen lässt, in siedendem Acetonitril unter basischen Reaktionsbedingungen zum gewünschten Produkt umgesetzt werden.

Schema 2-2

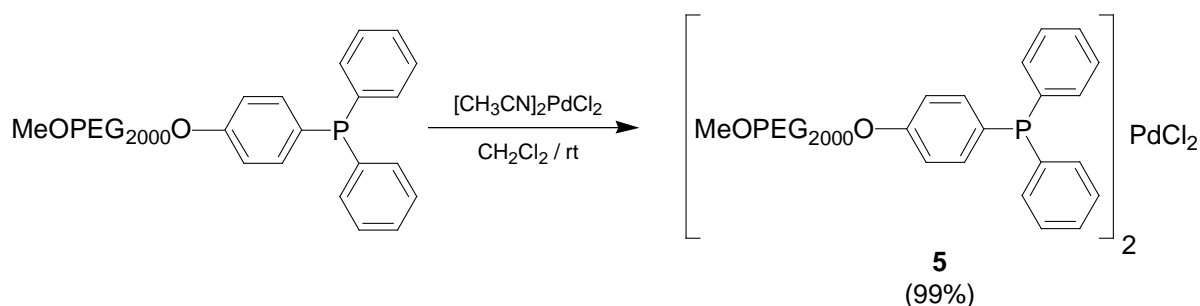


Das Produkt konnte als nahezu farbloses Pulver in einer Gesamtausbeute von 73 % (bezogen auf MeOPEG-OH) isoliert werden und wurde durch ^1H - und ^{31}P -NMR eindeutig charakterisiert. Im ^1H -NMR finden sich die zwölf Arylprotonen als breites Multiplett bei ca. 7.4 ppm, während die beiden aromatischen Protonen in Nachbarschaft zur Phenylethereinheit ein Dublett bei 6.93 ppm bilden. Die α -Methylenprotonen des Polymers erscheinen als Multiplett bei 4.14 ppm, gefolgt von den Protonen des Polymers als breites Signal bei ca. 3.5 ppm. Die terminale Methyl-Gruppe findet sich bei 3.34 ppm. Im ^{31}P -NMR-Spektrum wird ein Singulett bei einer - für PPh_3 typischen Verschiebung - von -6.9 ppm gefunden, während ein schwaches Singulett bei 31.5 ppm (< 5 %) auf die Bildung geringer Mengen des Phosphinoxides hinweist.

2.5 Darstellung von [4-(MeOPEG₂₀₀₀O)C₆H₄PPh₂]₂PdCl₂ (5)

Die Synthese des polymeren Palladiumkomplexes **5** gelang durch Umsetzung von **4** mit $[\text{CH}_3\text{CN}]_2\text{PdCl}_2$ im Verhältnis 2:1 in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur in quantitativer Ausbeute. Die Reaktion konnte durch DC-Kontrolle ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 7:1) leicht verfolgt werden und war bereits nach wenigen Minuten beendet.

Schema 2-3



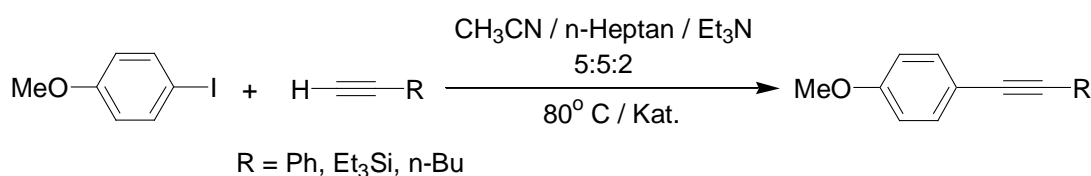
Das gewünschte Produkt konnte als hellgelbes Pulver isoliert werden und wurde eindeutig durch ^1H -NMR- und ^{31}P -NMR-Spektroskopie charakterisiert. Im ^1H -NMR werden die Signale der aromatischen Protonen im Vergleich zum freien Liganden zu tieferem Feld verschoben, außerdem findet eine Aufspaltung von zwei auf drei Signalgruppen statt, während die Protonen des Polymerrückgrats keine nennenswerte Verschiebung im Vergleich zum freien Phosphin erfahren. Das ^{31}P -NMR zeigt ein charakteristisches Singulett bei 34.4 ppm.

2.6 Termomorphe, zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden

2.6.1 *Versuche zur Optimierung der Reaktionsbedingungen*

Nach der erfolgreichen Darstellung des polymergetragenen Pd-Komplexes **5** wurden Screening-Experimente durchgeführt. Hierzu wurde 4-Iodanisol mit Phenylacetylen, TES-Acetylen bzw. 1-Hexin als Kupplungskomponenten umgesetzt.

Schema 2-4



Ziel dieser ersten Untersuchungen war es, die optimalen Reaktionsbedingungen für die Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden zu finden. Dabei wurde insbesondere das Pd/Cu-Verhältnis und das Pd/Phosphin-Verhältnis variiert und der Reaktionsfortschritt mittels DC-Kontrolle verfolgt. Bei den Reaktionsansätzen, welche im ersten Reaktionszyklus hohen Umsatz (> 95 %) lieferten, wurden weitere Reaktionszyklen gestartet und wiederum mittels DC der Reaktionsfortschritt jedes zusätzlichen Zyklus verfolgt.

Das gesteckte Ziel bestand in einem erfolgreichen Recycling des Katalysators über insgesamt fünf aufeinanderfolgende Katalysezyklen bei konstanter Reaktionszeit.

Das Ergebnis dieser Experimente zur Optimierung der Reaktionsparameter kann wie folgt zusammengefasst werden:

- Mit einer Katalysatorkonzentration von 1 mol % Pd konnte eine effektive Kupplung über fünf aufeinanderfolgende Reaktionszyklen verwirklicht werden.
- Das Verhältnisse von Pd zu Cu besitzt nur geringe Auswirkung auf die katalytische Aktivität, jedoch wird die Reaktion bei der völligen Abwesenheit von Cu(I) stark verlangsamt. Die besten Ergebnisse wurden bei einem Verhältnis von Pd/Cu = 1:2 erzielt.
- Die höchste katalytische Aktivität wurde mit einem Pd/Phosphin-Verhältnis von 1:3 erreicht. Bei geringerem Phosphin-Anteil wurde zwar in den ersten Zyklen

eine hohe Aktivität des Katalysators beobachtet, jedoch gingen die erreichten Umsätze nach dem dritten bis vierten Zyklus merklich zurück. Außerdem konnte die Bildung von Palladiumschwarz beobachtet werden. Höhere Phosphinkonzentrationen führten zu keiner nennenswerten Verbesserung der katalytischen Aktivität. Aufgrund dieser Beobachtungen wurde bei den weiteren Untersuchungen ein drittes Äquivalent Phosphin zur Katalysatormischung hinzugegeben. Unabhängige Versuche zeigten außerdem, dass auch eine Darstellung des katalytisch aktiven Pd-Komplexes aus 3 Äquivalenten 4-(MeOPEG₂₀₀₀O)C₆H₄PPh₂ **4** und einem Äquivalent [CH₃CN]₂PdCl₂ in situ möglich ist.

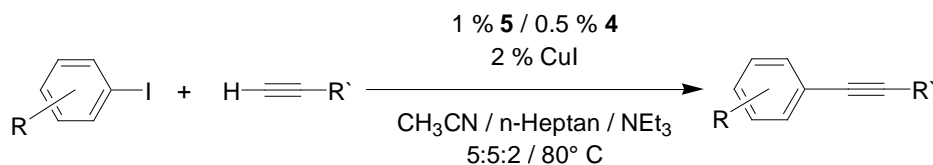
- Bei allen Experimenten, die über mehrere Zyklen durchgeführt wurden, konnte beobachtet werden, dass spätestens im dritten Zyklus die Bildung einer homogenen Lösung bei der Reaktionstemperatur unterbleibt und nach Abkühlen der Mischung auf Raumtemperatur ein kristalliner Niederschlag von HNEt₃⁺ I⁻ ausfällt. Die relativ gute Löslichkeit des Ammoniumsalzes bei erhöhter Temperatur führt also offensichtlich zur Ausbildung einer weiteren Mischungslücke. Dieses Problem konnte durch Zugabe einer Hilfsbase, namentlich K₂CO₃, gelöst werden. Kaliumcarbonat führt zu einer Deprotonierung des gebildeten HNEt₃⁺ I⁻ und, aufgrund der deutlich geringeren Löslichkeit von KI in CH₃CN, zur Beibehaltung thermomorphen Verhaltens über alle Reaktionszyklen. Als weiterer positiver Effekt ist außerdem eine Verringerung der Reaktionskosten zu nennen, da statt Triethylamin letztlich das deutlich billigere Kaliumcarbonat als Base fungiert.

2.6.2 Zweiphasenkatalyse

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen für eine Zweiphasenkatalyse wurde nun die Umsetzung verschiedener Aryliodide mit 1-Alkinen in Angriff genommen. Dabei sollte ein möglichst vollständiges Recycling nicht nur des Katalysators, sondern auch der verwendeten Solvenzien verwirklicht werden. Letzteres konnte durch die destillative Rückführung der Produktphase nach erfolgter Phasentrennung erreicht werden.

Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen wurden verschiedene aktivierte und deaktivierte Aryliodide einer thermomorphen Sonogashira-Kupplung mit 1-Alkinen unterzogen.

Schema 2-5



Der Katalysator wurde für insgesamt fünf aufeinanderfolgende Reaktionen verwendet und behielt über alle Reaktionszyklen seine hohe Aktivität. Die genauen Resultate sind Tabelle 2-1 zu entnehmen.

Tabelle 2-1 Thermomorphe, zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden

R	R'	Zeit (h)	1 ^{a)} (%)	2 ^{a)} (%)	3 ^{a)} (%)	4 ^{a)} (%)	5 ^{a)} (%)	Rest ^{b)} (%)	Gesamt ^{c)} (%)	TON
4-Me	n-C ₄ H ₉	3	89	93	93	97	89	19	88	440
4-Me	Ph	3	52	83	89	92	94	64	91	455
4-Me	Et ₃ Si	1.5	80	101	99	102	102	16	96	480
4-MeO	n-C ₄ H ₉	2	82	89	96	99	99	15	85	425
4-MeO	Ph	2	32	74	74	109	117	96	83	415
4-MeO	Et ₃ Si	2	73	89	98	108	105	5	86	430
4-Cl	n-C ₄ H ₉	3	78	90	98	99	100	13	89	445
4-Cl	Ph	3.5	46	76	76	96	109	90	91	455
4-Cl	Et ₃ Si	4	81	92	95	104	108	7	95	475

a) isolierte Menge Rohprodukt in der unpolaren Produktphase (= „Phasenausbeute“, die %-Zahl bezieht sich jeweils auf die Ausbeute eines Zyklus) b) isolierte Menge Rohprodukt nach Extraktion mit n-Heptan, wiederum bezogen auf einen Zyklus c) Ausbeute an reinem Produkt nach Chromatographie (NMR).

Wie aus Tabelle 2-1 ersichtlich, konnte mit dem zuvor entwickelten Katalysator das Konzept der thermomorphen Zweiphasenkatalyse auf die Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden erfolgreich angewandt werden. Der polymerfixierte Katalysator kuppelt erfolgreich Aryliodide mit verschiedenen 1-Alkinen in hohen Ausbeuten. In allen Fällen lagen die Reaktionszeiten im Bereich weniger Stunden, wobei erstaunlicherweise das elektronenarme 4-Chloriodbenzol, welches aufgrund seines Elektronendefizits im aromatischen System für die Sonogashira-Kupplung aktiviert sein sollte, am langsamsten reagiert.

Die Gesamtausbeuten der jeweiligen Kupplungsprodukte liegen zwischen 83 und 96 % nach chromatographischer Reinigung. Die Identitätsprüfung erfolgte mittels $^1\text{H-NMR}$, wobei sämtliche Produktspektren den Literaturdaten entsprachen.^{91, 95} Ein weiterer positiver Effekt, der durch die mehrfache Verwendung des Katalysators bedingt wird, liegt in den hohen Turn Over Numbers (TON) im Bereich von 450. Die aus der unpolaren Produktphase isolierten Rohausbeuten der Kupplungsprodukte (Phasenausbeuten) spiegeln die Polarität und damit auch die Phasenverteilungskoeffizienten des jeweiligen Kupplungsproduktes wider. So erhält man bei Reaktionen mit unpolaren Edukten (z. B. 4-Iodtoluol und 1-Hexin) erwartungsgemäß hohe Phasenausbeuten, während Kombinationen aus relativ polaren Edukten (z. B. 4-Iodanisol und Phenylacetylen) - bedingt durch einen ungünstigen Phasenverteilungskoeffizienten des Produktes - trotz hoher Umsätze nur mäßige Rohausbeuten in den ersten Zyklen liefern.

Ein interessantes Phänomen kann bei der Entwicklung der isolierten Phasenausbeuten im Verlauf der fünf Reaktionszyklen beobachtet werden. Die Rohausbeuten der Kupplungsprodukte steigen in allen Fällen nach dem ersten Zyklus an, wobei in den Folgezyklen auch Ausbeuten von deutlich über 100 % (bezogen auf einen Zyklus) erreicht werden.⁸⁹ Dieses zunächst widersprüchlich erscheinende Verhalten kann wie folgt erklärt werden.

Im Verlauf der ersten zwei bis drei Reaktionszyklen erfolgt ein Anstieg der Phasenausbeute durch die Sättigung der Katalysatorphase mit dem Kupplungsprodukt. Da außerdem bei der Reaktion KI entsteht, welches in CH_3CN teilweise löslich ist, wird die Katalysatorphase bei jedem Reaktionszyklus polarer. Die dadurch bedingte Sättigung der Katalysatorphase mit einem Salz führt zu einer Verbesserung des Phasenverteilungskoeffizienten bezüglich der unpolaren Produktphase, die zu stark ansteigenden Phasenausbeuten führt, wobei - durch in der Katalysatorphase

aus den vorherigen Zyklen enthaltenes Produkt - Phasenausbeuten von über 100 % resultieren können.

Ein weiteres entscheidendes Kriterium, welches für die Qualität einer katalytischen Reaktion unter zweiphasigen Bedingungen große Bedeutung besitzt, ist die Retention des Katalysators in der Katalysatorphase. In den ^1H -NMR-Spektren der Rohprodukte konnte kein MeOPEG nachgewiesen werden. Da MeOPEG ein sehr intensives Signal bei ca. 3.6 ppm besitzt, kann man zumindest grob abschätzen, dass das Leaching des Phosphins in die Produktphase geringer als 3 % sein sollte. Eine genauere Untersuchung mit der sehr viel empfindlicheren Nachweismethode TRFA (Totalreflektionsröntgenfluoreszenz-Analyse), welche eine Nachweisgrenze für Pd von ca. 100 ng besitzt, zeigte ein ausgesprochen erfreuliches Ergebnis. In allen Fällen lag der Palladiumgehalt der Produktphasen unter der Nachweisgrenze für die verwendete Methode. Daraus kann berechnet werden, dass die Retention des Pd in der Katalysatorphase mehr als 99.95 % beträgt.

2.6.3 Zusammenfassung

Abschließend kann festgestellt werden, dass der polymergeträgerte Palladium-Phosphin-Komplex **5** in Verbindung mit CuI einen aktiven Katalysator zur zweiphasigen, thermomorphen Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden im System $\text{CH}_3\text{CN}/\text{n-Hexan}/\text{NEt}_3$ 5:5:2 bildet.

Die gewünschten Kupplungsprodukte werden in sehr guten bis ausgezeichneten Ausbeuten erhalten; der Katalysator kann ohne größeren Aktivitätsverlust fünfmal wiederverwendet werden. Des weiteren führt die Polymerfixierung zu einer praktisch quantitativen Retention des Katalysators in der Katalysatorphase; das Pd-Leaching liegt unter 0.05 %, was durch Messungen mit TRFA bestätigt werden konnte.

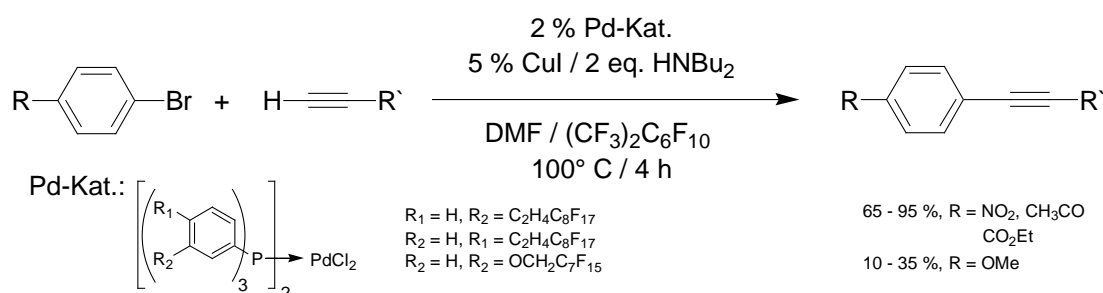
3 Zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden

3.1 Einleitung

Im vorausgegangenen Kapitel konnte gezeigt werden, dass MeOPEG₂₀₀₀ ausgezeichnete Eignung als „Ankergruppe“ für die flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse besitzt. Somit erschien es konsequent, das Konzept der Verwendung kovalent an MeOPEG gebundener Phosphinliganden zur thermomorphen, zweiphasigen Sonogashira-Kupplung auf die Umsetzung von Arylbromiden zu erweitern. Arylbromide stellen zwar aufgrund der deutlich höheren Bindungsenergie der ArBr-Bindung im Vergleich zur ArI-Bindung (ArBr = 81 kcal/mol, ArI = 65 kcal/mol)⁶⁵ höhere Anforderungen an die Leistungsfähigkeit des Katalysators, jedoch sind sie aufgrund ihres deutlich niedrigeren Preises sehr viel attraktivere Substrate für die Sonogashira-Kupplung. In der Literatur sind zahlreiche Beispiele für die Kupplung von Arylbromiden mit dem „klassischen“, auf Palladium-Komplexen des PPh₃ basierenden, Katalysatorsystem bekannt. Die Reaktionen erfordern in der Regel erhöhte Temperaturen, während die Reaktionszeiten meist im Bereich von 12-36 h liegen.^{86, 90}

Während dieser Arbeit wurde außerdem ein Artikel aus der Gruppe um Bannwarth veröffentlicht, welcher ein auf PPh₃ basierendes Katalysatorsystem für die zweiphasige Sonogashira-Kupplung in fluorigen Phasen verwendete (Schema 3-1).⁹¹

Schema 3-1 Zweiphasige Sonogashira-Kupplung in fluoriger Phase

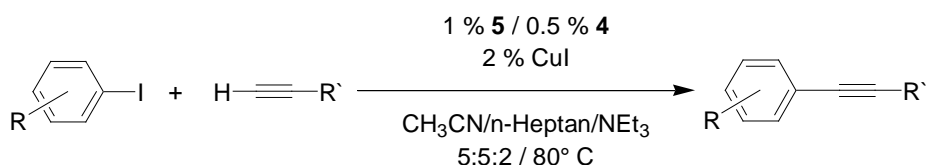


Allerdings konnten nur aktivierte, elektronenarme Arylbromide in guten bis befriedigenden Ausbeuten über insgesamt drei Reaktionszyklen umgesetzt werden. Deaktivierte, elektronenreiche Arylbromide lieferten nur mäßige Ausbeuten, wobei vor allem eine deutliche Abnahme der Aktivität des Katalysators nach dem ersten Reaktionszyklus beobachtet wurde.

3.2 Thermomorphe, zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden mit MeOPEG₂₀₀₀-geträgertem Triphenylphosphin

Die Übertragung der in Kapitel 2.6 für Aryliodide erfolgreich angewandten Reaktionsbedingungen auf die Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden lieferte ein ernüchterndes Ergebnis. Trotz Verlängerung der Reaktionszeit auf bis zu 48 h konnten nur mäßige Gesamtausbeuten im Bereich von 45-50 % mit aktivierten, elektronenarmen Arylbromiden wie 4-Bromacetophenon erhalten werden. Die Aktivität des Katalysators ging mit steigender Anzahl der Reaktionszyklen teilweise drastisch zurück.

Schema 3-2



Mit elektronenreicheren Substraten wie Brombenzol oder 4-Bromanisol konnte im ersten Reaktionszyklus ein geringer Umsatz im Bereich von 10-20 % erzielt werden, weshalb auf weitere Reaktionszyklen verzichtet wurde.

Tabelle 3-1 Thermomorphe, zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden mit (5)

R	R'	Zeit (h)	1 ^{a)} (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	Rest ^{b)} (%)	Gesamt ^{c)} (%)	TON
4-CH ₃ CO	Ph	12	65	51	44	35	25	9	51	255
4-CH ₃ CO	Et ₃ Si	24	50	41	32	25	15	8	36	180
4-Cl	Ph	24	62	48	34	26	20	6	42	210
H	Ph	24	20	-	-	-	-	-	-	-
4-MeO	Ph	48	12	-	-	-	-	-	-	-

a) isolierte Menge Rohprodukt in der unpolaren Produktphase (= „Phasenausbeute“, die %-Zahl bezieht sich jeweils auf die Ausbeute eines Zyklus) b) isolierte Menge Rohprodukt nach Extraktion mit n-Heptan, wiederum bezogen auf einen Zyklus c) Ausbeute an reinem Produkt nach chromatographischer Reinigung.

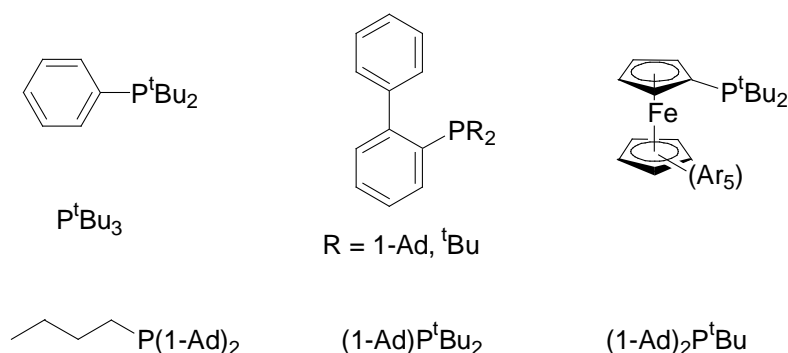
Als Ergebnis bleibt festzuhalten, dass der aus MeOPEG₂₀₀₀-geträgertem Triphenylphosphin **4** dargestellte Pd(II)-Komplex **5** zur thermomorphen, zweiphasigen Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden in CH₃CN/n-Heptan/NEt₃ ungeeignet ist.

3.3 Sterisch anspruchsvolle, elektronenreiche Phosphorliganden

Der Hauptgrund für die unbefriedigenden Ergebnisse des letzten Abschnitts liegt sehr wahrscheinlich in der Verwendung des Liganden PPh_3 . Bekanntermaßen werden für hochaktive Katalysatorsysteme sterisch anspruchsvolle und elektronenreiche Liganden verwendet, während Triphenylphosphin für die Erzeugung hochaktiver Katalysatoren in der Regel zu elektronenarm ist.

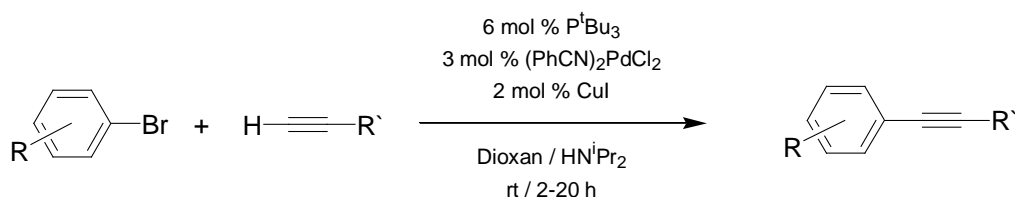
Aufgrund dieser Überlegung sollten MeOPEG-geträgerte Phosphorliganden dargestellt werden, die über elektronenreiche P-Donoren verfügen. Eine detaillierte Recherche in den Veröffentlichungen zur erfolgreichen Anwendung elektronenreicher Phosphine in Sonogashira-, Heck-, Buchwald-Hartwig- und Suzuki-Kupplungen ergab, dass sehr häufig vorkommende Strukturelemente sperrige, tertiäre Alkylreste wie tert.-Butyl (^tBu) und 1-Adamantyl (1-Ad) sind. Untenstehend sind einige Beispiele für die Klasse sterisch anspruchsvoller, elektronenreicher Phosphine mit (1-Ad)- und ^tBu -Substituenten dargestellt.^{54, 92, 93, 94}

Schema 3-3 sterisch anspruchsvolle Phosphine vom Typ RP^tBu_2 und $\text{RP}(1\text{-Ad})_2$



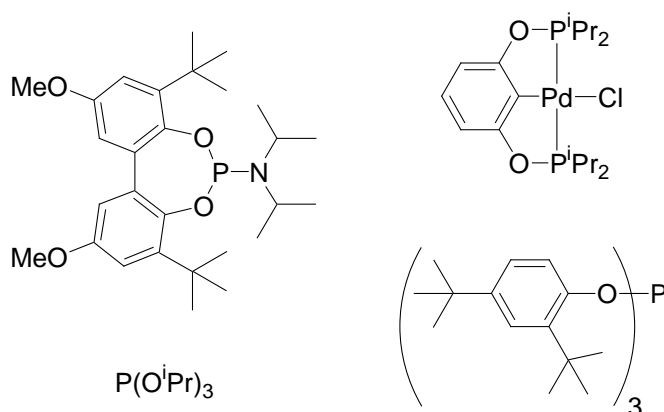
Unter den oben abgebildeten Phosphinen befindet sich mit P^tBu_3 auch der Ligand, der dem bisher besten Katalysatorsystem für die Sonogashira-Kupplung mit Arylbromiden zu Grunde liegt, welches die Kupplung einer großen Anzahl von Arylbromiden mit verschiedenen 1-Alkinen bei Raumtemperatur ermöglicht.⁹⁵

Schema 3-4 Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden nach Fu et al.



Eine weitere Klasse von P-Donor-Liganden, deren Pd-Komplexe vielversprechende Katalysatoren für verschiedene Kreuzkupplungsreaktionen bilden, besitzen eine oder mehrere Bindungen des P(III)-Zentrums zu einem Heteroatom, meist Sauerstoff oder Stickstoff.^{96, 97, 98, 63a)}

Schema 3-5 sterisch anspruchsvolle Phosph(in)ite für Pd-katalysierte Kupplungsreaktionen.



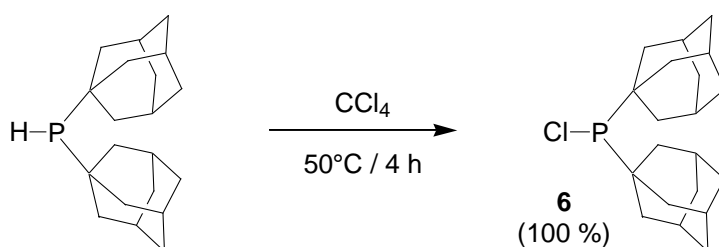
Dies zeigt, dass, sofern die am P-Atom gebundenen Substituenten nur genügend sterischen Anspruch besitzen, auch die Verbindungsklasse der Phosphite und besonders der Phosphinite als potentielle Kandidaten für MeOPEG-geträgerte Liganden zur Zweiphasenkatalyse in Betracht zu ziehen sind.

In den folgenden Abschnitten wurden MeOPEG₂₀₀₀-Phosphinite und -Phosphine mit ^tBu₂- und 1-Adamantylresten dargestellt und auf ihre Eignung für die zweiphasige Sonogashira-Kupplung untersucht.

3.4 Synthese von MeOPEG₂₀₀₀OP^tBu₂ (7) und MeOPEG₂₀₀₀OP(1-Ad₂) (8)

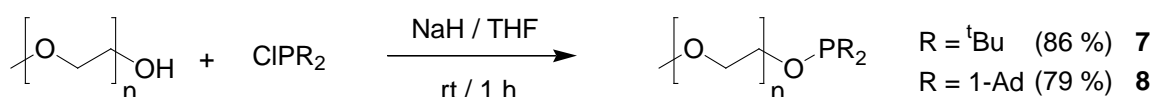
Es erschien sinnvoll zunächst die Phosphinitliganden **7** und **8** darzustellen, da eine einstufige Synthese aus MeOPEG₂₀₀₀OH und dem entsprechenden Dialkylchlorphosphin einen einfachen Zugang zu den beiden Zielverbindungen eröffnet. ^tBu₂PCl ist kommerziell erhältlich, während (1-Ad)₂PCl **6** aus (1-Ad₂)PH durch Erhitzen in Tetrachlorkohlenstoff in quantitativer Ausbeute erhalten werden kann.⁹⁹

Schema 3-6



Die Darstellung der MeOPEG₂₀₀₀-Phosphinite **7** und **8** gelang durch Deprotonierung von MeOPEG₂₀₀₀OH mit NaH in THF und anschließender Zugabe des entsprechenden Dialkylchlorphosphins (1.5 eq.). Der Reaktionsfortschritt ließ sich sehr einfach mittels ³¹P-NMR-Spektroskopie verfolgen; die Reaktion war nach etwa 1 h beendet.

Schema 3-7



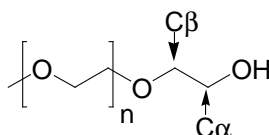
Die MeOPEG₂₀₀₀-geträgerten Phosphinite **7** und **8** konnten als luftempfindliche, nahezu farblose Pulver erhalten werden und wurden durch ¹H-NMR und ³¹P-NMR eindeutig charakterisiert. Neben den Signalen des Polymers tritt bei **7** im ¹H-NMR ein Dublett bei 1.2 ppm auf. Die Kopplungskonstante von ³J_{PH} = 12 Hz ist typisch für P(III), das entsprechende Phosphinat MeOPEG₂₀₀₀OP(O)^tBu₂, welches, beim Kontakt einer Lösung von **7** mit Luftsauerstoff innerhalb weniger Stunden quantitativ entsteht, besitzt eine ³J_{PH} von 15 Hz. Im ³¹P-NMR wird ein Singulett bei 162.2 ppm (P(O)O^tBu₂ = 64.3 ppm) gefunden. Verbindung **8** zeigt neben den Signalen des Polymerrückgrats ein, für Adamantylsubstituenten typisches, breites Multipllett

zwischen 2.4 und 1.7 ppm. Das ^{31}P -NMR besteht aus einem Singulettsignal bei 156.0 ppm.

3.5 Synthese von $\text{MeOPEG}_{2000}\text{P}^t\text{Bu}_2$ (9) und $\text{MeOPEG}_{2000}\text{P}(\text{1-Ad}_2)$ (10)

Die strukturell einfachste Möglichkeit zur Anbringung eines R_2P -Restes an MeOPEG - unter Bildung eines tertiären Phosphins - besteht in einer direkten Verknüpfung mit dem C_α -Atom der terminalen Ethylen-Einheit.

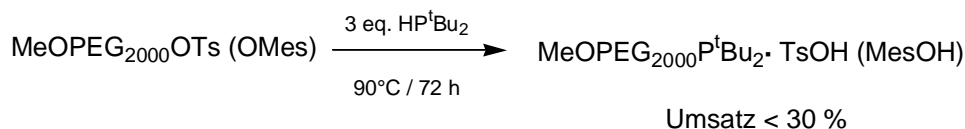
Schema 3-8



Hierzu muss jedoch zuerst die Alkoholfunktion von $\text{MeOPEG}_{2000}\text{OH}$ in eine gute Abgangsgruppe umgewandelt werden. Wie in Kapitel 2 gezeigt, kann dies durch Überführung in einen Sulfonsäureester geschehen. Somit erscheinen die Verbindungen $\text{MeOPEG}_{2000}\text{OTs}$ **1** und $\text{MeOPEG}_{2000}\text{OMes}$ **2** als potentiell geeignete Edukte für die Darstellung der MeOPEG_{2000} -Phosphine $\text{MeOPEG}_{2000}\text{P}^t\text{Bu}_2$ **9** und $\text{MeOPEG}_{2000}\text{P}(\text{1-Ad})_2$ **10** durch eine Phosphoniumsalz-Reaktion.

Die Umsetzungen von überschüssigem HP^tBu_2 mit einer Schmelze von $\text{MeOPEG}_{2000}\text{OTs}$ bzw. OMes bei 90°C führten allerdings selbst nach 3 Tagen Reaktionszeit nur zu Umsätzen von etwa 30 %.

Schema 3-9



Auch durch Variation der Temperatur oder die Verwendung von Toluol/Xylol als Solvens konnte keine Verbesserung des Umsatzes erzielt werden.

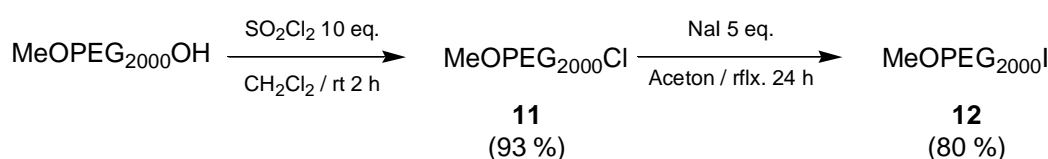
Für das Misslingen der obigen Phosphoniumsalz-Reaktionen erscheinen zwei Gründe plausibel. Zum einen fehlt aufgrund der guten Löslichkeit des Polymers in heißem Toluol/Xylol eine wichtige Triebkraft der Reaktion, da das Produkt nicht wie in analogen Umsetzungen mit niedermolekularen Edukten während der Reaktion

ausfällt, zum anderen sind harte Lewis-Basen wie Sulfonate als Abgangsgruppen für die Reaktion mit den weichen Nucleophilen R_2PH möglicherweise ungeeignet.

Als Nucleofuge für die Phosphoniumsalz-Reaktion dienen im allgemeinen die weichen Halogenide Br^- und I^- .^{100, 101}

Das I-terminierte MeOPEG₂₀₀₀-Derivat **12** wurde über zwei Stufen aus MeOPEG₂₀₀₀OH dargestellt. Nach Umwandlung der terminalen Alkoholfunktion in das Chlorid **11** mit SO_2Cl_2 und anschließender Finkelstein-Reaktion, konnte MeOPEG₂₀₀₀I **12** in einer Gesamtausbeute von 74 % erhalten werden.

Schema 3-10



Die Bestimmung der Belegung des Polymers **12** mit Iodid erwies sich, aufgrund der Isochronie der CH_2I -Gruppe mit dem Hauptsignal des Polymers, als problematisch und konnte nur indirekt durch die Abnahme des CH_2Cl -Signales während der Umsetzung nachgewiesen werden.

Die Reaktion von **12** mit HP^tBu_2 bzw. $\text{HP}(1\text{-Ad})_2$ in Toluol bei 100° C lieferte die gewünschten Produkte **9** und **10** mit einer Belegung von 45 bzw. 82 %. Aus welchen Gründen das sterisch weniger anspruchsvolle HP^tBu_2 mit schlechterer Ausbeute reagiert, konnte allerdings nicht geklärt werden.

Schema 3-11



Die beiden Phosphoniumsalze **9** und **10** wurden mittels ^1H - und ^{31}P -NMR eindeutig charakterisiert.

Beide Verbindungen zeigen neben den typischen Signalen des Polymers weitere Signale der jeweiligen Dialkylphosphonium-Gruppe. Verbindung **9** zeigt im ^1H -NMR ein Dublett bei 1.32 ppm mit einer typischen $^3J_{\text{PH}}$ -Kopplungskonstanten von 14.3 Hz. Die $\alpha\text{-CH}_2\text{-P}$ -Gruppe wird als schwaches Multiplett bei etwa 2.55 ppm detektiert, während das direkt am Phosphoratom befindliche Proton nicht sichtbar ist, was wahrscheinlich mit der zu geringen Signalintensität des PH-Protons gegenüber den

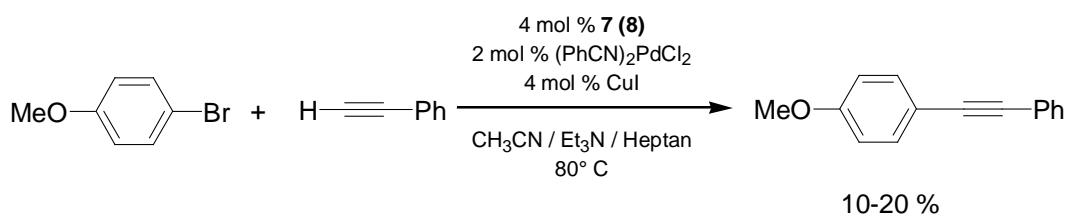
Polymersignalen (das Verhältnis beträgt etwa 180:1) erklärt werden kann. Im ^{31}P -NMR-Spektrum wird ein relativ breites Singulett bei 33.4 ppm beobachtet.

Verbindung **10** zeigt neben den Signalen des Polymers noch ein breites Multipllett bei 2.5-1.6 ppm, das den Adamantylprotonen zuzuordnen ist. Die $\alpha\text{-CH}_2\text{-P}$ -Gruppe wird als Multipllett bei etwa 2.65 ppm gefunden. Auch hier konnte das Proton am Phosphor nicht detektiert werden. Das ^{31}P -NMR zeigt ein breites Singulett bei 35.2 ppm.

3.6 Thermomorphe Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden mit den sterisch anspruchsvollen MeOPEG₂₀₀₀-Phospiniten (7) und (8) im System CH₃CN/n-Heptan/Et₃N

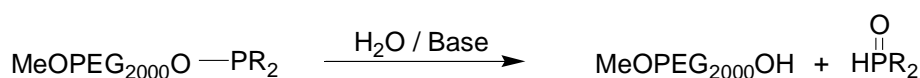
Nach der erfolgreichen Darstellung der MeOPEG₂₀₀₀-geträgerten Phosphinite **7** und **8** sollte ihre Eignung zur Sonogashira-Kupplung mit Arylbromiden geprüft werden. Da das Ziel dieser Arbeiten in der Auffindung eines Katalysatorsystems zur Kupplung einer möglichst großen Bandbreite von Arylbromiden lag, fiel die Wahl auf das elektronenreiche und deshalb deaktivierte 4-Bromanisol.

Schema 3-12



Die Reaktion wurde mit GC verfolgt. Dabei konnte beobachtet werden, dass nach wenigen Minuten zwar ein Umsatz von etwa 10-20 % erreicht wurde, jedoch anschließend die Reaktion praktisch zum Stillstand kam. Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, dass durch Spuren von Wasser eine Hydrolyse des Phosphinitits erfolgt.

Schema 3-13



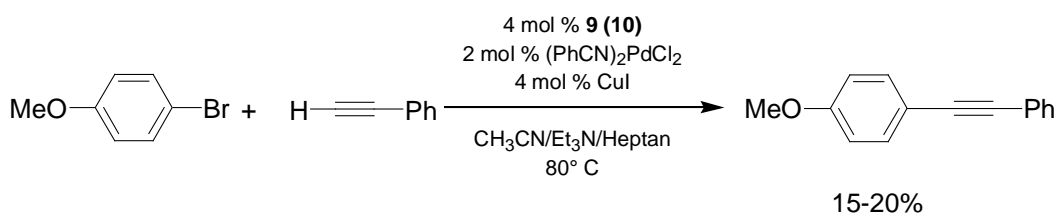
Diese Vermutung wird durch die Tatsache gestützt, dass nach wenigen Minuten Reaktionszeit im ^{31}P -NMR der Reaktionslösung von **8** ein starkes Signal des

entsprechenden Phosphinoxids $(1\text{-Ad})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ bei 61 ppm detektiert werden kann. Da auch die Verwendung von absolutierten Lösungsmitteln zu keinem Erfolg führte, wurden keine weiteren Untersuchungen an den beiden Phosphiniten **7** und **8** durchgeführt.

3.7 Thermomorphe Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden mit den sterisch anspruchsvollen MeOPEG₂₀₀₀-Phosphenen (9) und (10) im System CH₃CN/n-Heptan/Et₃N

Wie im vorigen Abschnitt gezeigt, sind die beiden MeOPEG-geträgerten Phosphinite **7** und **8** für die thermomorphe Sonogashira-Kupplung ungeeignet. Im Anschluss wurden analoge Umsetzungen mit den Phosphinliganden **9** und **10** durchgeführt, wobei wiederum die Kupplung von 4-Bromanisol mit Phenylacetylen als Testreaktion zum Einsatz kam.

Schema 3-14



Allerdings konnten auch mit den Liganden **9** und **10** - wie im letzten Abschnitt - nur unbefriedigende Ergebnisse erhalten werden. Selbst nach 24 h Reaktionszeit lagen die jeweiligen Umsätze unter 20 %.

3.8 Zwischenergebnis

Die im letzten Abschnitt beschriebenen Ergebnisse zeigen, dass eine direkte Übertragung der bei der Zweiphasen-Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden erhaltenen Resultate auf die Umsetzung mit Arylbromiden nicht möglich ist. Besonders erstaunlich ist dabei die Tatsache, dass praktisch keine Verbesserung der Katalysatorleistung gegenüber dem „Standard-Liganden“ PPh_3 erreicht wurde.

Dies lässt nur den Schluss zu, dass nicht nur die Wahl der Liganden als Grund für die schlechten Ergebnisse in Frage kommt. Vielmehr muss auch die Eignung des verwendeten Zweiphasensystems in Frage gestellt werden, da Acetonitril bekanntermaßen für weiche Metallzentren als guter Donor fungieren kann. Möglicherweise tritt eine Inhibierung des Katalysators durch Koordination von CH_3CN am Pd-Zentrum ein.

Ein weiterer Faktor, der für das Gelingen vieler Pd-katalysierter Kreuzkupplungen entscheidend ist, liegt in der richtigen Wahl der Base.

Deshalb wurde nach den enttäuschenden Ergebnissen des letzten Kapitels, eine veränderte Strategie eingeschlagen.

- Darstellung niedermolekularer Phosphinliganden und Screening ihrer katalytischen Aktivität unter standardisierten, einphasigen Bedingungen. Hierzu sollten Reaktionsbedingungen gewählt werden, die auch einen Vergleich mit aus der Literatur bekannten Katalysatoren erlauben (Phosphinscreening).
- Untersuchung der katalytischen Aktivität der aktivsten Katalysatorsysteme aus dem ersten Screening mit verschiedenen Basen und in für die Zweiphasen-katalyse geeigneten Lösungsmitteln. (Basen- und Lösungsmittelscreening).
- Synthese polymergeträgerter, analoger Phosphinliganden und zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden.

3.9 Darstellung sterisch anspruchsvoller, niedermolekularer Phosphine

Wie in Abschnitt 3.3 ausgeführt, sind sterisch anspruchsvolle, elektronenreiche Phosphine der Schlüssel zur Darstellung hochaktiver Katalysatoren für die Sonogashira-Kupplung.

Das Ziel der folgenden Untersuchungen bestand zunächst in der Darstellung niedermolekularer Phosphine, wobei keine Fixierung an MeOPEG₂₀₀₀ erfolgte. Allerdings sollte bei den dargestellten Phosphinliganden immer die Möglichkeit einer Derivatisierungen zur späteren Anbringung an das Polymer bestehen. Aus diesem Grund wurde auf die Verwendung von P^tBu₃ als Ligand verzichtet, da es schwierig erschien, ein geeignetes MeOPEG-geträgertes Analogon darzustellen.

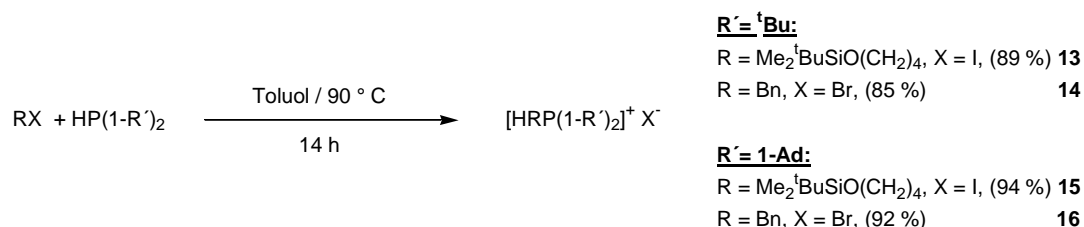
Als potentielle Kandidaten boten sich Di-^tButyl- und Di-1-Adamantyl-Alkyl bzw. -Arylphosphine an.

3.9.1 *Di-^tButyl- und Di-1-Adamantyl-Alkylphosphine*

Zur Darstellung von Phosphinen des Typs R₂PR_{Alkyl}, wurden direkte Umsetzungen des jeweiligen sekundären Phosphins mit einem Alkylhalogenid durchgeführt (Phosponiumsalz-Reaktion).¹⁰⁰ Wie schon in Kapitel 3.4 und 3.5 erwähnt, sind die beiden sekundären Phosphine ^tBu₂PH und (1-Ad)₂PH leicht zugängliche Verbindungen, Di-^tButylphosphin ist sogar kommerziell erhältlich.

Die Phosponiumsalz-Reaktionen wurden in Toluol bei 90° C durchgeführt, wobei das jeweilige Produkt als luftstabiles Pulver aus der Reaktionslösung ausfällt.

Schema 3-15



Das Ausfallen des Produktes während der Reaktion kann als Hauptgrund für die sehr guten Ausbeuten angeführt werden.

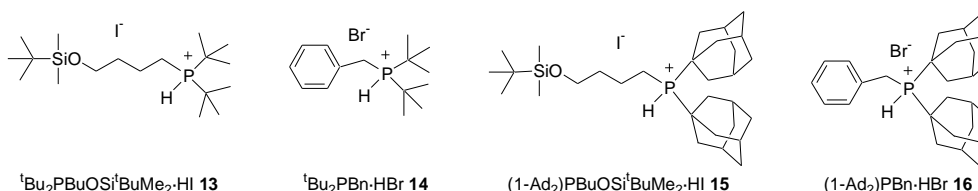
Die Phosponiumsalz-Reaktion stellt eine attraktive Möglichkeit zur Darstellung tertiärer Phosphine des Typs R₂PR_{Alkyl} dar.

Die erhaltenen Phosphoniumsalze sind - im Gegensatz zu den entsprechenden freien Phosphinen - unempfindlich gegen Luftsauerstoff und können statt dieser direkt für die Sonogashira-Kupplung eingesetzt werden, da unter den basischen Reaktionsbedingungen eine Deprotonierung erfolgt.¹⁰²

Allerdings beschränkt sich diese Darstellungsmethode alleine auf primäre Alkylhalogenide, da bei der Umsetzung sekundäre oder tertiäre Alkylhalogenide ausschließlich Eliminierung erfolgt.

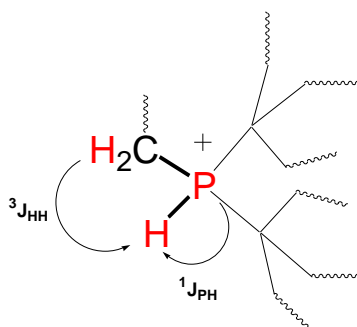
Die Phosphoniumsalze **13–16** wurden mit Hilfe der ^1H , ^{13}C und ^{31}P -NMR-Spektroskopie eindeutig charakterisiert.

Schema 3-16

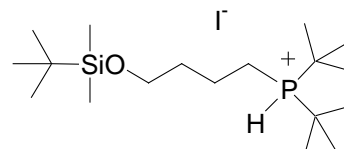


In allen Phosphoniumsalzen **13–16** wird das Proton am Phosphoratom als Dublett zweier Triplets bei sehr tiefem Feld ($\approx 7.5\text{--}8.5$ ppm) gefunden. Besonders charakteristisch ist dabei die sehr große $^1J_{\text{PH}}$ -Kopplungskonstante von 350–490 Hz. Die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplung des Protons mit der $\text{CH}_2\text{-P}$ -Gruppe des Restes R' liegt im Bereich von 5.5–6.5 Hz. Folgende Abbildung soll dies noch einmal veranschaulichen.

Schema 3-17 H-H und P-H Kopplungen bei Trialkylphosphoniumsalzen

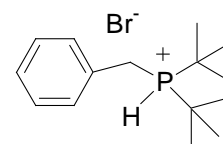


Im ^1H -NMR von Verbindung **13** finden sich $t\text{Bu}$ -Protonen als Dublett bei 1.56 ppm mit einer typischen $^3J_{\text{PH}}$ von 14.5 Hz. Die Protonen der Me_2tBuSiO -Gruppe erscheinen bei 0.0 bzw. 0.7 ppm, während die beiden mittleren der vier CH_2 -Gruppen des n Butylen-Restes als breites Multiplett bei 2.1-1.5 ppm detektiert werden. Die CH_2 -Gruppe am P-Atom bildet ein Multiplett bei etwa 2.5 ppm. Die OCH_2 -Gruppe erscheint als Triplet bei 3.6 ppm, das Proton am Phosphor zeigt das oben beschriebene Signalmuster und wird bei 7.4 ppm als doppeltes Triplet mit den beiden Kopplungskonstanten $^1J_{\text{PH}} = 362$ Hz und $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz detektiert. Das ^{13}C -NMR besteht aus den erwarteten neun Signalen, wobei einige Signale aufgrund von P-C-Kopplungen als Dublett erscheinen (die Kopplungen werden bis zur 4J aufgelöst, die Kopplungskonstanten nehmen erwartungsgemäß mit steigender Entfernung zum Phosphoratom ab). Das vollständig ^1H -entkoppelte ^{31}P -Spektrum zeigt ein Singulett bei 41.9 ppm, während im protonengekoppelten Spektrum ein verbreitertes, doppeltes Triplet mit den beiden Kopplungskonstanten $^1J_{\text{PH}} = 357$ Hz und $^2J_{\text{PH}} = 72$ Hz gefunden wird, die $^3J_{\text{PH}}$ -Kopplung wird nicht mehr befriedigend aufgelöst.



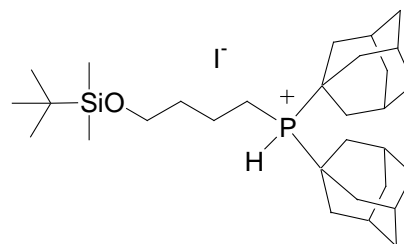
$t\text{Bu}_2\text{PBuOSi}^t\text{BuMe}_2\cdot\text{HI}$ **13**

Im ^1H -NMR von Verbindung **14** finden sich Protonen der $t\text{Bu}$ -Protonen als Dublett bei 1.6 ppm mit einer $^3J_{\text{PH}}$ von 14.8 Hz. Die Protonen der CH_2 -Gruppe in Benzylposition bilden ein doppeltes Dublett bei 3.6 ppm mit den Kopplungskonstanten $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ und $^2J_{\text{PH}} = 13.5$ Hz. Das Proton am Phosphor erscheint wie in allen Phosphoniumsalzen als doppeltes Triplet bei 8.5 ppm mit den beiden Kopplungskonstanten $^1J_{\text{PH}} = 472$ Hz und $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz. Das ^{13}C -NMR besteht aus den erwarteten sieben Signalen, einige Signale sind aufgrund von P-C-Kopplungen in Dubletts aufgespalten. Das vollständig ^1H -entkoppelte ^{31}P -Spektrum zeigt ein Singulett bei 23.6 ppm, während im protonengekoppelten Spektrum ein verbreitertes Dublett mit $^1J_{\text{PH}} = 474$ Hz gefunden wird, die $^3J_{\text{PH}}$ -Kopplung wird nicht mehr befriedigend aufgelöst.



$t\text{Bu}_2\text{PBn}\cdot\text{HBr}$ **14**

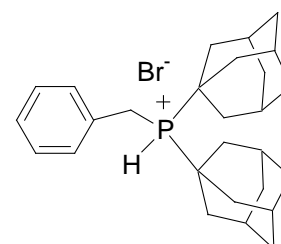
Im ^1H -NMR von Verbindung **15** finden sich Protonen der Adamantylreste als breites Multipllett zwischen 2.5 und 1.6 ppm. Die Protonen der drei CH_2 -Gruppen in Nachbarschaft zum Phosphoratom werden vom Signal der Adamantyl-Protonen überlagert. Die CH_2 -Gruppe am Sauerstoff bildet ein Triplet bei



(1-Ad₂)PBuOSi^tBuMe₂·HI **15**

3.6 ppm. Das Proton am Phosphor erscheint als doppeltes Triplet bei 7.4 ppm mit den beiden Kopplungskonstanten $^1J_{\text{PH}} = 464$ Hz und $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz. Die Me₂^tBuSi-Gruppe zeigt zwei Singulettssignale bei 0.7 und -0.1 ppm. Das ^{13}C -NMR besteht aus den erwarteten elf Signalen. Einige Signale sind aufgrund von P-C-Kopplungen in Dubletts aufgespalten. Das vollständig ^1H -entkoppelte ^{31}P -Spektrum zeigt ein Singulett bei 22.7 ppm, während im protonengekoppelten Spektrum ein verbreitertes Dublett mit $^1J_{\text{PH}} = 464$ Hz gefunden wird, PH-Kopplungen höherer Ordnung werden nicht mehr befriedigend aufgelöst.

Im ^1H -NMR von Verbindung **16** finden sich Protonen der Adamantylreste als breites Multipllett zwischen 2.5 und 1.6 ppm. Die Protonen der CH_2 -Gruppe in Benzylposition bilden ein doppeltes Dublett bei 3.7 ppm mit den Kopplungskonstanten $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ und $^2J_{\text{PH}} = 13.3$ Hz. Das Proton am Phosphor erscheint, wie in allen Phosphonium-



(1-Ad₂)PBn·HBr **16**

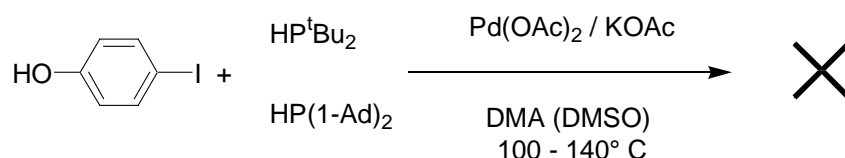
salzen, als doppeltes Triplet bei 8.0 ppm mit den beiden Kopplungskonstanten $^1J_{\text{PH}} = 478$ Hz und $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz. Das ^{13}C -NMR besteht aus den erwarteten 9 Signalen, einige Signale sind aufgrund von P-C-Kopplungen in Dubletts aufgespalten. Das vollständig ^1H -entkoppelte ^{31}P -Spektrum zeigt ein Singulett bei 23.6 ppm, während im protonengekoppelten Spektrum ein verbreitertes Dublett mit $^1J_{\text{PH}} = 478$ Hz gefunden wird, die $^3J_{\text{PH}}$ -Kopplung wird nicht mehr befriedigend aufgelöst.

3.9.2 Di-^tButyl- und Di-1-Adamantyl-Arylphosphine

Zur Darstellung von Phosphinen des Typs R_2PR_{Aryl} erschienen zwei Synthesewege sinnvoll. Der erste Syntheseweg besteht aus der Pd-katalysierten Phosphinierung eines Arylhalogenides mit dem entsprechenden sekundären Phosphin, welcher schon zur erfolgreichen Darstellung von (4-Hydroxyphenyl)-diphenylphosphin **3** verwendet wurde.

Aufgrund der hohen Toleranz Pd-katalysierter Kupplungsreaktionen gegenüber funktionellen Gruppen besteht ein großer Vorteil dieser Synthese in der Möglichkeit, substituierte Aryliodide zu verwenden, welche sich später mit MeOPEG verknüpfen lassen (z. B. 4-Iodphenol, siehe Kapitel 2).

Schema 3-18



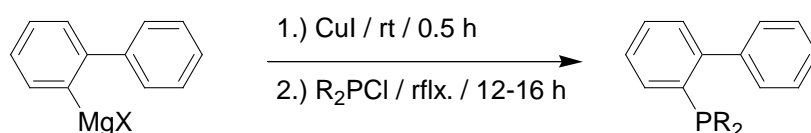
Umsetzungen von Iodbenzol bzw. 4-Iodphenol mit HP^tBu_2 und $HP(1-Ad)_2$ führten unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen leider nicht zum Erfolg. Da allerdings einige Beispiele erfolgreicher Kupplungsreaktionen von Dialkylphosphinen mit Aryliodiden bekannt sind (hauptsächlich HP^tBu_2),¹⁰³ kann als Erklärung für das Misslingen der Reaktion nur der hohe sterische Anspruch von HP^tBu_2 bzw. $HP(1-Ad)_2$ herangezogen werden.

Aufgrund der wenig erfolgreichen Versuche zur Synthese der Zielverbindungen tBu_2PPh **17** und $(1-Ad)_2PPh$ **18** über die Pd-katalysierte Phosphinierung von Aryliodiden musste ein alternativer Syntheseweg eingeschlagen werden.

Hierzu bot sich die Umsetzung eines aromatischen Nucleophils mit einer elektrophilen Phosphorverbindung des Typs R_2PX an. Als Nucleophile kommen aromatische Grignard-Reagenzien oder Aryllithium-Verbindungen in Betracht, als entsprechende elektrophile Phosphorkomponenten sollten die Phosphinigsäurechloride tBu_2PCl und $(1-Ad)_2PCl$ dienen. Wie jedoch aus der Literatur bekannt, sind diese sterisch sehr anspruchsvollen Chlorphosphine ausgesprochen reaktionsträge gegenüber den „klassischen“ carbanionischen Reagenzien RLi und $RMgX$.¹⁰⁴

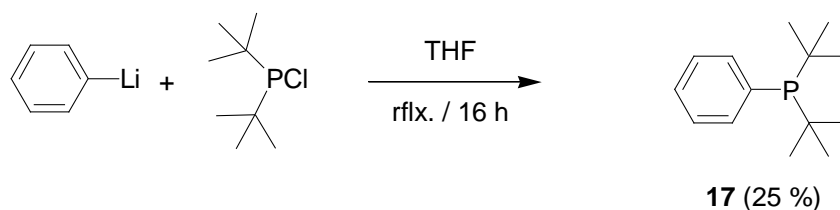
Zur Darstellung verschiedener Phosphine des Typs $R_2P(2\text{-Biphenyl})$ mit $R = \text{Cyclohexyl-}, ^t\text{Butyl-}$ und 1-Adamantyl- verwendeten Buchwald et al. die in situ Bildung von Cupraten aus den entsprechenden Aryl-Grignard- oder Aryllithium-Reagenzien mit Cu(I) -Halogeniden und anschließende Umsetzung mit $R_2\text{PCI}$ in siedendem THF. Der Nachteil bei dieser Synthese liegt darin, dass das gewünschte Produkt als Cu(I) -Komplex erhalten wird und durch Umsetzung mit einer wässrigen NH_3 -Lösung in den freien Phosphin-Liganden überführt werden muss, wobei die Gefahr der Oxidation des Phosphins besteht. Aus diesem Grund erscheint diese Methode nur dann erfolgversprechend, wenn das entstandene Produkt in Lösung unempfindlich gegenüber Luftsauerstoff ist.

Schema 3-19



Umsetzungen von Aryllithium-Verbindungen mit $^t\text{Bu}_2\text{PCI}$ bzw. $(1\text{-Ad})_2\text{PCI}$ lieferten keine befriedigenden Resultate. Bei der Reaktion von Phenyllithium mit $^t\text{Bu}_2\text{PCI}$ in siedendem THF konnte das gewünschte Produkt **17** in 25 % Ausbeute erhalten werden.

Schema 3-20

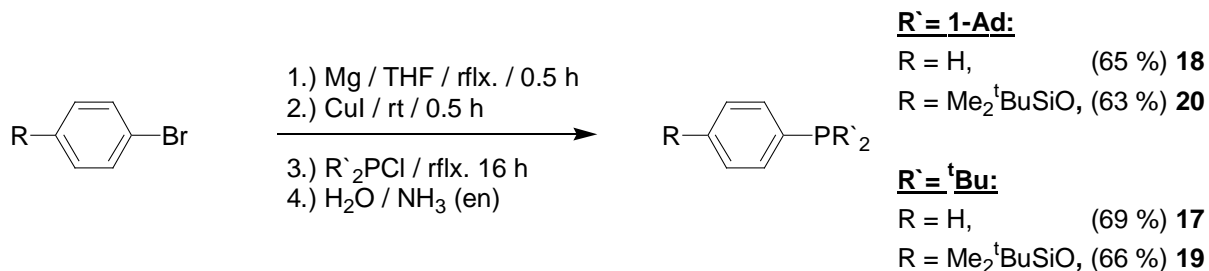


Trotz dieses eher unbefriedigenden Ergebnisses, konnte immerhin durch ^{31}P -NMR festgestellt werden, dass Verbindung **17** in Lösung nicht von Luftsauerstoff oxidiert wird. Aufgrund dieser Beobachtung bestand zumindest eine gute Chance, die gewünschten Zielverbindungen **17** und **18** über die von Buchwald publizierte Methode zu erhalten.

Durch Umsetzung von Arylgrignard-Verbindungen mit Cu(I) und anschließende Reaktion mit den entsprechenden Phosphinigsäurechloriden $^t\text{Bu}_2\text{PCI}$ bzw. $(1\text{-Ad})_2\text{PCI}$ in siedendem THF konnten die jeweiligen Phosphine als luftstabile, farblose Pulver isoliert werden. Die nach der Umsetzung primär erhaltenen Produkte wurden mittels

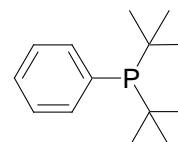
^{31}P -NMR als Cu(I)-Komplexe der jeweiligen Phosphine identifiziert, welche durch Extraktion mit konzentriertem Ammoniak (35 %) oder einer wässrigen Lösung von Ethylendiamin (10 %) quantitativ in die freien Phosphine überführt wurden. Die Gesamtausbeuten lagen dabei in allen Fällen um 65 %.

Schema 3-21



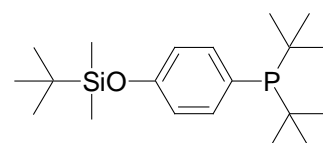
Auf diesem Wege wurden auch die beiden Silylether-geschützten Derivate **19** und **20** dargestellt, deren maskierte phenolische OH-Funktion, analog zur Synthese von Verbindung **4**, für eine Anbringung an MeOPEG₂₀₀₀OTs/OMes genutzt werden sollte. Die vier Phosphine **17-20** wurden mit Hilfe der ^1H -, ^{13}C - und ^{31}P -NMR-Spektroskopie eindeutig charakterisiert.

Im ^1H -NMR von Verbindung **17** bilden die Protonen der beiden ^tBu -Gruppen ein Dublett bei 1.4 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 13.1 Hz. Die Protonen des Phenylrestes bilden zwei breite Signale bei 7.5 und 7.3 ppm. Das ^{13}C -NMR-Spektrum besteht aus den erwarteten sechs Signalen, wobei wiederum eine teilweise Aufspaltung der Signale durch J_{PC} -Kopplungen zu beobachten ist. Hingegen wird im ^1H -entkoppelten ^{31}P -NMR erwartungsgemäß ein Singulett bei 37.3 ppm gefunden.



$^t\text{Bu}_2\text{PPh } \mathbf{17}$

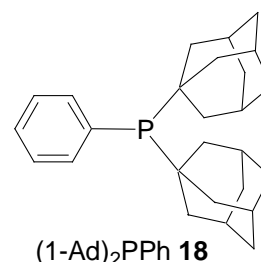
Im ^1H -NMR von Verbindung **19** bilden die Protonen der $^t\text{Butyl}$ -Gruppen ein Dublett bei 1.3 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 13.0 Hz. Die Protonen des aromatischen Restes bilden zwei Signalgruppen, ein Pseudotriplett bei 7.5 und ein Dublett bei 7.3 ppm. Die



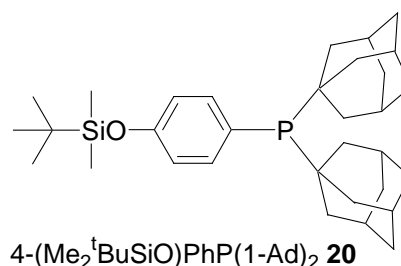
4-($\text{Me}_2^t\text{BuSiO}$)PhP $^t\text{Bu}_2$ **19**

Me_2^tBuSi -Gruppe erzeugt zwei Singulettssignale bei 0.9 bzw. 0.1 ppm. Das ^{13}C -NMR-Spektrum besteht aus den erwarteten neun Signalen, wobei wiederum eine teilweise Aufspaltung durch J_{PC} -Kopplungen zu beobachten ist. Hingegen wird im ^1H -entkoppelten ^{31}P -NMR erwartungsgemäß ein Singulett bei 36.8 ppm gefunden.

Im ^1H -NMR von Verbindung **18** bilden die Protonen des Adamantyl-Restes ein breites Multiplettsignal zwischen 2.4 und 1.6 ppm. Die Protonen des Phenylrestes bilden zwei Signalgruppen, ein verbreitertes Multiplett bei 7.5 und ein Multiplett bei 7.3 ppm. Das ^{13}C -NMR-Spektrum besteht aus den erwarteten acht Signalen, wiederum sind einige der Signale aufgrund von J_{PC} -Kopplungen in Dubletts aufgespalten. Das ^{31}P -NMR besteht aus einem Singulett bei 41.2 ppm.



Im ^1H -NMR von Verbindung **20** bilden die Protonen des Adamantyl-Restes ein breites Multiplettsignal zwischen 2.4 und 1.6 ppm. Die Protonen des aromatischen Restes bilden zwei Signalgruppen, ein verbreitertes Multiplett bei 7.5 und ein Dublett bei 7.3 ppm. Die

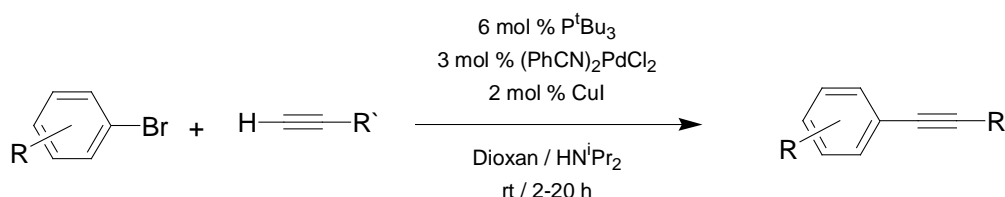


Silylethergruppe erzeugt zwei Singulettssignale bei 0.9 bzw. 0.1 ppm. Das ^{13}C -NMR-Spektrum besteht aus den erwarteten zehn Signalen, einige der Signale sind aufgrund von J_{PC} -Kopplungen in Dubletts aufgespalten. Im ^{31}P -NMR wird ein Singulett bei 39.5 ppm gefunden.

3.10 Phosphinscreening

Bei der Wahl der Reaktionsbedingungen für das Phosphinscreening erschien es sinnvoll, sich an den Resultaten von Fu und Herrmann zu orientieren, die unabhängig voneinander das bisher aktivste Katalysatorsystem entwickelten, welches eine effektive Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden bei Raumtemperatur ermöglicht.^{95, 105}

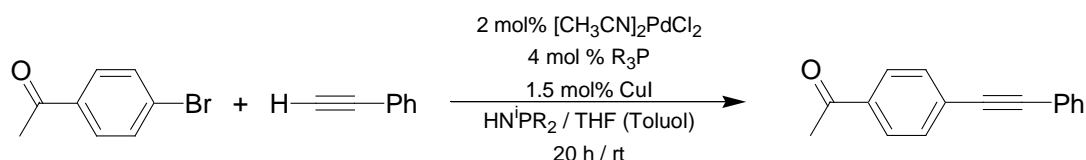
Schema 3-22



Ein weiterer Vorteil dieser Vorgehensweise besteht in der Möglichkeit eines direkten Vergleichs der Katalysatoraktivität. Die Screeningversuche sollten, mit einer möglichst geringen Anzahl an Experimenten, eine große Bandbreite bezüglich der elektronischen Eigenschaften der eingesetzten Arylbromide abdecken. Deshalb wurden drei elektronisch unterschiedliche Bromaromaten ausgewählt: ein elektronenarmes (und deshalb aktiviertes) Substrat, (4-Bromacetophenon), das elektronisch neutrale Brombenzol und das elektronenreiche (und deshalb deaktiviert) 4-Bromanisol.

Zunächst wurden Umsetzungen mit dem potentiell reaktivsten Substrat 4-Bromacetophenon durchgeführt, wobei die Phosphin-Liganden **13-18** zum Einsatz kamen.

Schema 3-23



Ein weiterer Vorteil der Reaktionsführung in THF bzw. Toluol liegt in der Unlöslichkeit des zweiten Reaktionsproduktes $\text{H}_2\text{N}^i\text{Pr}_2^+ \text{Br}^-$, was eine relativ einfache Abschätzung des Umsatzes anhand der ausgefallenen Salzmenge erlaubt. Es besteht sogar die Möglichkeit, den Umsatz alleine durch Auswiegen des Ammoniumsalzes recht exakt zu bestimmen.

Bei Reaktionen mit hohem Umsatz wurde anschließend das Produkt isoliert und charakterisiert ($^1\text{H-NMR}$), während bei Reaktionen, die nur geringen Umsatz lieferten, auf eine Isolierung der Produkte verzichtet wurde.

Die Ergebnisse des ersten Screeningdurchganges sind in Tabelle 3-2 zusammengefasst.

Tabelle 3-2 Phosphinscreening I

Phosphin	13	14	15	16	17	18
Ausbeute (%)	< 10 (<10) ^{a)}	< 10 (<15) ^{a)}	92 (86) ^{a)}	> 95 (> 95) ^{a)}	< 20 (<15) ^{a)}	> 95 (>95) ^{a)}

a) Ausbeuten in Toluol

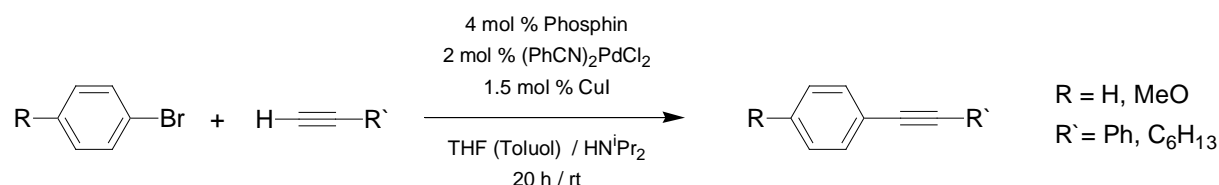
Aus der obigen Tabelle ergibt sich ein recht eindeutiges Ergebnis. Von den sechs eingesetzten Phosphinen zeigen die drei Liganden mit ^tButyl-Resten **13**, **14** und **17** nur geringe katalytische Aktivität, während die drei 1-Adamantyl-substituierten

Phosphine **15**, **16** und **18** hochaktive Katalysatorsysteme erzeugen. Die aus diesem ersten Screening erhaltenen Resultate sind ein weiterer Beleg für die These, dass ein Zusammenhang zwischen dem sterischen Anspruch eines Phosphinliganden und der Aktivität des dadurch erhaltenen Katalysators besteht. Vergleicht man jeweils die Paare analoger Verbindungen **13/15**, **14/16** und **17/18**, so zeigen nur die sterisch anspruchsvolleren Di-1-Adamantylphosphine hohe Aktivität.

Eine genauere Abstufung der drei Adamantyl-substituierten Phosphine bezüglich ihrer katalytischen Aktivität war anhand der bisher erhaltenen Daten noch nicht möglich.

Nach dieser ersten Screeningreihe wurden **15**, **16** und **18** für ein zweites Screening mit weniger reaktiven Substratkombinationen eingesetzt.

Schema 3-24



Die Resultate des zweiten Screenings sind in Tabelle 3-3 zusammengefasst.

Tabelle 3-3 Phosphinscreening II

	R' = Ph			R' = C ₆ H ₁₃		
Phosphin	15	16	18	15	16	18
R = H	< 10 % ^{a)}	> 95 % (> 95 %) ^{b)}	45 % ^{a)}	< 5 % ^{a)}	> 90 % (> 90 %) ^{b)}	40 % ^{a)}
R = 4-MeO	< 5 % ^{a)}	> 95 % (> 95 %) ^{b)}	60 % ^{a)}	< 5 % ^{a)}	85 % (> 85 %) ^{b)}	35 % ^{a)}

a) Ausbeuten nur durch Auswaage des ausgefallenen H₂NPr₂⁺Br⁻ abgeschätzt. b) Ausbeute in Toluol.

Wie aus der obigen Tabelle ersichtlich, zeigt (1-Ad)₂PBn **16** mit Abstand die höchste katalytische Aktivität, während (1-Ad)₂PPh **18** nur moderate Ausbeuten liefert und (1-Ad)₂PBuOSiMe₂^tBu **15** für die Umsetzung elektronenreicher Arylbromide weitgehend ungeeignet ist.

Der mit **16** erhaltene Katalysator ermöglicht eine effektive Sonogashira-Kupplung verschiedener 1-Alkine mit elektronenarmen und elektronenreichen Arylbromiden bei Raumtemperatur. Selbst das deaktivierte Substrat 4-Bromanisol reagiert innerhalb von 20 h glatt zu den entsprechenden Kupplungsprodukten ab.

Das aus **16** gebildete Katalysatorsystem besitzt damit eine ausgesprochen hohe Aktivität, welche mit den von Fu bzw. Herrmann publizierten Resultaten durchaus vergleichbar ist.^{95, 105}

Zwar stand nun ein Katalysator mit hoher Aktivität für die Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden zur Verfügung, jedoch mussten im Anschluss einige Modifikationen vorgenommen werden, um ein recyclingfähiges Katalysatorsystem zu erhalten, da die im obigen Screening verwendeten Lösungsmittel THF bzw. Toluol für die Zweiphasenkatalyse mit MeOPEG-geträgerten Phosphinen - aufgrund ihrer vollständigen Mischbarkeit mit Alkanen - als Katalysatorphase ungeeignet sind.

Deshalb erschien es nicht nur notwendig, einen zu **16** analogen, polymergeträgerten Phosphinliganden darzustellen, es musste auch ein geeignetes Zweiphasensystem gefunden werden.

Da sich Phosphin **16** unter den für Aryliodiden angewandten Reaktionsbedingungen ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{NEt}_3$) als nahezu inaktiv für die Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden erwies, wurde ein weiteres Screening durchgeführt, um eine geeignete Kombination aus Lösungsmittel und Base zu finden.

3.11 Kombiniertes Lösungsmittel- und Basenscreening

Ziel der folgenden Untersuchungen war die Ermittlung einer geeigneten Kombination aus Lösungsmittel und Base, welches mit Hilfe des Liganden **16** eine effektive Sonogashira-Kupplung ermöglicht und sich außerdem zur Zweiphasenkatalyse eignet.

Bei der Auswahl des Solvens gilt es zu bedenken, dass einige Grundvoraussetzungen erfüllt sein müssen. Ein geeignetes Lösungsmittel für die Zweiphasenkatalyse mit MeOPEG-geträgerten Liganden *muss* bei Raumtemperatur eine Mischungslücke mit der designierten Produktphase n-Heptan aufweisen.

Diese Voraussetzung schränkt natürlich die Zahl der in Frage kommenden Solvenzien auf sehr polare Lösungsmittel wie z. B. Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), Acetonitril, Propylencarbonat (PC) oder Dimethylsulfoxid (DMSO) ein.

Bei der Wahl einer geeigneten Hilfsbase sollte primär auf Verbindungen zurück gegriffen werden, welche sich bei verschiedenen Pd-katalysierten Kreuzkupplungen als effektiv erwiesen haben. Außerdem sollte mit den verwendeten Basen auch eine

möglichst große Bandbreite bezüglich der kinetischen Basizität und dem Koordinationsvermögen an Pd^0 abgedeckt werden. Somit wurden für das Basenscreening die Alkalicarbonate Na_2CO_3 , K_2CO_3 und Cs_2CO_3 , die beiden Aminbasen NEt_3 und HN^iPr_2 , sowie NaOAc als schwache, Pd koordinierende und K_3PO_4 als relativ starke, Pd nicht koordinierende Base ausgewählt.

Da das Fernziel dieser Experimente im Auffinden eines effektiven Katalysators für die zweiphasige Sonogashira-Kupplung einer möglichst großen Bandbreite von Arylbromiden bestand, wurden als Modellreaktionen für das Screening Umsetzungen des elektronenreichen - und damit stark deaktivierten - Arylbromids 4-Bromanisol mit Phenylacetylen bzw. 1-Octin ausgewählt

Die Reaktionstemperatur wurde vorläufig auf 80°C festgelegt, um einen möglichst schnellen Umsatz zu gewährleisten. Bei den Ansätzen mit hohen Ausbeuten sollte anschließend eine Optimierung der Reaktionsbedingungen erfolgen.

Schema 3-25

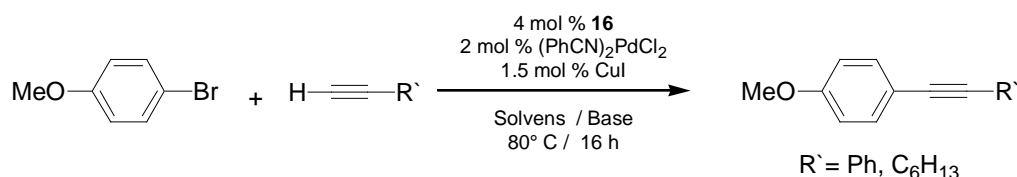


Tabelle 3-4 Kombiniertes Solvens- und Basenscreening

Base	MeCN		DMA		DMF		DMSO		PC ^{c)}	
	Ph	C ₆ H ₁₃	Ph	C ₆ H ₁₃	Ph	C ₆ H ₁₃	Ph	C ₆ H ₁₃	Ph	C ₆ H ₁₃
NEt₃	-	-	-	-	-	-	-	-	+-	+-
Na₂CO₃	+ ^{b)}	+-	-	-	-	-	++	++	±	±
K₂CO₃	±	+-	-	-	-	-	++	++	-	-
Cs₂CO₃	±	-	++	±	++	±	+	±	±	±
K₃PO₄	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NaOAc^{a)}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HNⁱPr₂	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-

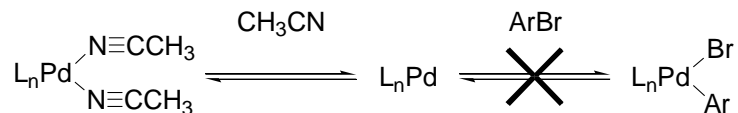
a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ wurde für Reaktionen mit NaOAc verwendet, b) Umsatz: - < 40 %, ± 40-80 %, + > 80 %, ++ nahezu quantitativ, (die Umsätze wurde mittels DC abgeschätzt), c) Propylencarbonat.

Wie aus Tabelle 3-4 hervorgeht, existieren insgesamt fünf erfolgversprechende Lösungsmittel/Base-Kombinationen, die hohe Umsätze mit **16** liefern. Es fällt außerdem auf, dass CH_3CN , welches ausgezeichnete Ergebnisse in der Sonogashira-Zweiphasenkatalyse mit Aryliodiden lieferte, für die Umsetzung von Arylbromiden absolut ungeeignet ist.

Ein Grund für dieses Verhalten ist möglicherweise bei den bekanntermaßen sehr guten Donoreigenschaften der Nitril-Funktion für weiche Metallzentren wie Pd^0 zu

finden. Acetonitril könnte an die katalytisch aktive Pd-Spezies koordinieren und somit in Konkurrenz mit der Insertion in die ArBr-Bindung treten.

Schema 3-26



Diese These wird auch durch die Tatsache gestützt, dass bei Verwendung der zur Koordination an Pd^0 befähigten Base Acetat in keinem der verwendeten Solvenzien nennenswerte katalytische Aktivität beobachtet wurde.

Nach Abschluss des Lösungsmittel-/Basen-Screenings wurde eine Optimierung der Reaktionsbedingungen vorgenommen, wobei das Hauptaugenmerk in einer Verringerung der Reaktionstemperatur lag.

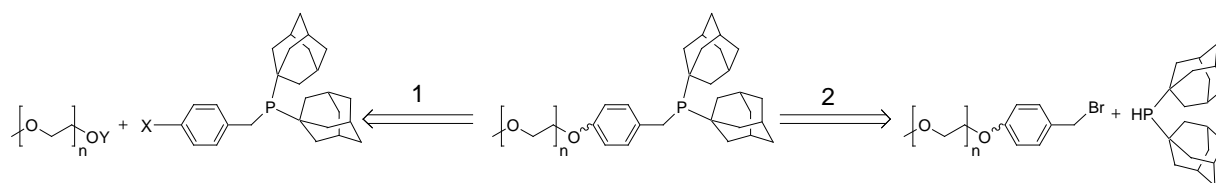
In keinem der aktiven Katalysatorsysteme aus Tabelle 3-4 erfolgte eine Umsetzung bei Raumtemperatur, selbst bei einer Erhöhung der Temperatur auf $50^\circ C$ wurde nur sehr langsame Reaktion beobachtet. Diese - im Vergleich zu den „idealen“ Lösungsmitteln THF bzw. Toluol - deutliche Absenkung der katalytischen Aktivität kann wiederum auf die besseren Donoreigenschaften der oben verwendeten Solvenzien zurückgeführt werden.

3.12 Darstellung eines MeOPEG₂₀₀₀-geträgerten (1-Ad₂)PBn-Derivates

Nach Abschluss der Screeningreihen zur Ermittlung eines geeigneten Zweiphasensystems für die Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden, sollte als nächster Schritt die Synthese eines zu **16** analogen Phosphinliganden erfolgen, welcher an MeOPEG₂₀₀₀ fixiert ist. Um dieses Ziel zu erreichen, boten sich zwei verschiedene Synthesestrategien an.

1. Darstellung eines (1-Ad)₂PBn-Derivates mit einer zur Anbindung an MeOPEG geeigneten funktionellen Gruppe und anschließende Verknüpfung mit MeOPEG (konvergenter Syntheseweg).
2. Synthese eines Benzylbromid-terminierten Derivates von MeOPEG und anschließende Phosphoniumsalz-Reaktion (linearer Syntheseweg).

Schema 3-27

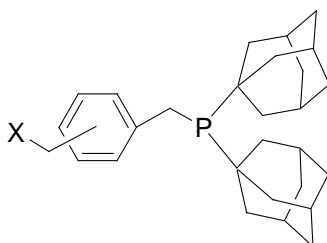


Im Folgenden wurden beide Wege beschritten, wobei sich die lineare Synthesestrategie als Methode der Wahl herausstellte.

3.12.1 Versuche zur konvergenten Synthese eines MeOPEG-geträgerten (1-Ad)₂PBn-Derivates

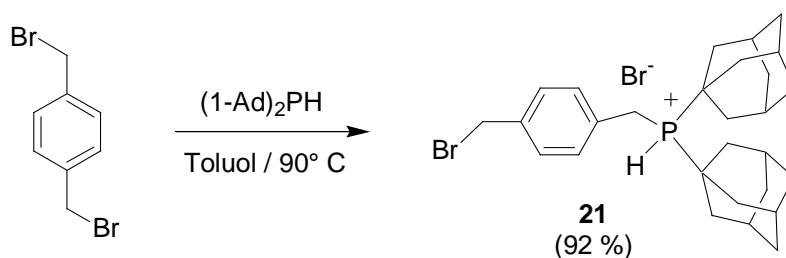
Um einen möglichst einfachen Zugang zur Zielverbindung zu erhalten, sollte zunächst die terminale OH-Gruppe des Polymers zur Anbindung eines Derivates von **16** durch Williamson'sche Ethersynthese verwendet werden. Hierzu bot sich als Synthon für den (1-Ad)₂PBn-Rest folgender Strukturtyp an.

Schema 3-28



Eine Verbindung, die diesem Strukturtyp entspricht, konnte in ausgezeichneter Ausbeute (92 %) in einer Stufe aus p-Xylyldibromid und (1-Ad)₂PH dargestellt werden. Bei der Phosphoniumsalz-Reaktion in Toluol wurde ausschließlich das Monosubstitutionsprodukt **21** erhalten.

Schema 3-29



Da das Produkt quantitativ aus der Reaktionslösung ausfällt, tritt keine Zweitsubstitution an der p-CH₂Br-Gruppe auf.

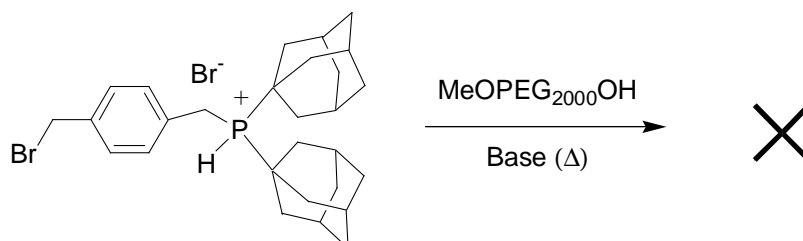
Verbindung **21** konnte durch ¹H-, ¹³C- und ³¹P-NMR-Spektroskopie eindeutig charakterisiert werden.

Im ¹H-NMR von Verbindung **21** finden sich Protonen der Adamantylreste als breites Multiplett zwischen 2.5 und 1.6 ppm. Die Protonen der CH₂P-Gruppe in Benzylposition bilden ein doppeltes Dublett bei 3.7 ppm mit den Kopplungskonstanten ³J_{HH} = 6.0 und ²J_{PH} = 13.3 Hz. Die Protonen der CH₂Br-Gruppe finden sich als Singulett bei 4.3 ppm wieder.

Das Proton am Phosphor erscheint wie in allen Phosphoniumsalzen als doppeltes Triplet bei 8.2 ppm mit den beiden Kopplungskonstanten $^1J_{\text{PH}} = 478 \text{ Hz}$ und $^3J_{\text{HH}} = 5.8 \text{ Hz}$. Die aromatischen Protonen bilden ein AA'BB'-Spektrum mit zwei Dubletts bei 7.6 und 7.3 ppm und einer Kopplungskonstanten von 7.8 Hz. Das ^{13}C -NMR besteht aus den erwarteten zehn Signalen, einige Signale sind aufgrund von P-C-Kopplungen in Dubletts aufgespalten. Das vollständig ^1H -entkoppelte ^{31}P -Spektrum zeigt ein Singulett bei 23.1 ppm, während im protonengekoppelten Spektrum ein verbreitertes Dublett mit $^1J_{\text{PH}} = 478 \text{ Hz}$ gefunden wird. Die $^3J_{\text{PH}}$ -Kopplung wird nicht mehr befriedigend aufgelöst.

Im Anschluss sollte **21** durch eine Williamson-Veretherung mit $\text{MeOPEG}_{2000}\text{OH}$ kovalent an das Polymer gebunden werden. Überraschenderweise gelang dieser Syntheseschritt nicht. Trotz mehrere Versuche mit verschiedensten Basen wie NaH, KO^tBu oder CsOH in THF, DMF oder DMSO als Lösungsmittel wurde kein nennenswerter Umsatz beobachtet.

Schema 3-30

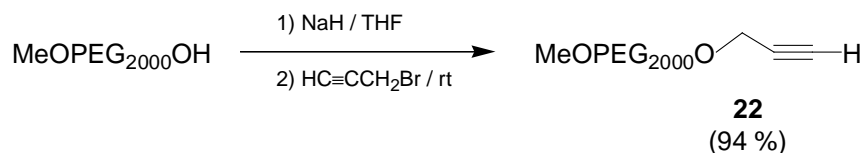


Dies ist erstaunlich, da - wie auch später in dieser Arbeit zu sehen - verschiedene Williamson-Ethersynthesen am Polymer erfolgreich und in hoher Ausbeute durchgeführt werden konnten.

Aufgrund dieses Fehlschlages musste eine andere Strategie zur Darstellung eines MeOPEG -geträgerten $(1\text{-Ad})_2\text{PBn}$ -Derivates gewählt werden. Als alternativer Weg wurde die bekanntermaßen gute Eignung von $(1\text{-Ad}_2)\text{PBn}$ für die Sonogashira-Kupplung genutzt.

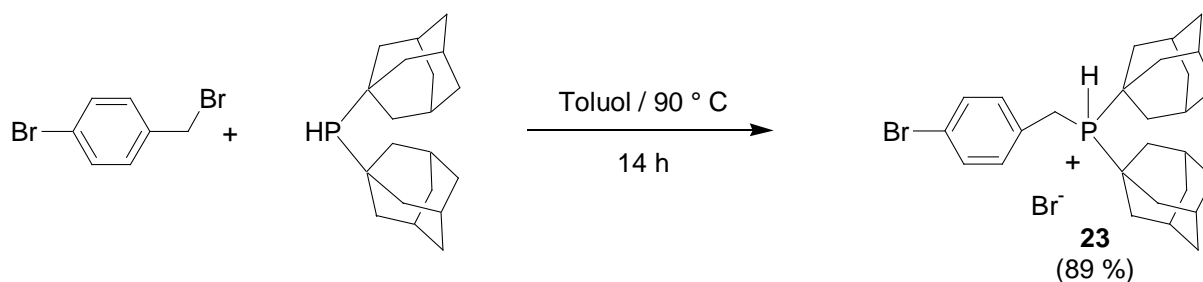
Das alkynyl-terminierte Derivat **22** von MeOPEG₂₀₀₀, welches durch eine Williamson-Ethersynthese in nahezu quantitativer Ausbeute (94 %) aus MeOPEG₂₀₀₀OH und Propargylbromid erhalten wurde,

Schema 3-31



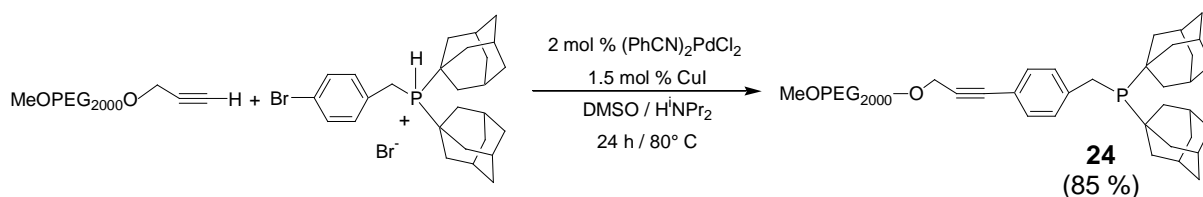
konnte im Anschluss mit Di-(1-Adamantyl)-4-bromobenzylphosphin **23**, welches durch Umsetzung von 4-Bromobenzylbromid mit (1-Ad)₂PH in Toluol als farbloses Pulver in 89 % Ausbeute dargestellt wurde,

Schema 3-32



durch eine Sonogashira-Kupplung verknüpft werden, was zu Zielverbindung **24**, einem MeOPEG₂₀₀₀-geträgerten Benzyl-di-(1-Adamantyl)-Phosphin führte.

Schema 3-33



Das MeOPEG₂₀₀₀-fixierte Phosphin **24** wurde als hellbraunes, in Lösung luftempfindliches Pulver erhalten.

Die Verbindungen **22–24** wurden mittels NMR-spektroskopischer Methoden eindeutig charakterisiert, wobei von Polymer **22** ausschließlich ein ¹H-NMR zur Identifizierung herangezogen wurde.

Neben den Signalen des Polymers, die als breites Multiplett bei 3.6 ppm zu finden sind und der terminalen Methylgruppe bei 3.3 ppm, treten in Verbindung **22** noch zwei weitere Signale auf; ein Dublett bei 4.1 ppm, welches der CH₂-Gruppe des Propargylethers zuzuordnen ist und ein Triplet bei 2.4 ppm, das von dem terminalen Alkynylproton herrührt. Beide Signale besitzen eine - für die ⁴J-Kopplung eines acetylenischen Protons typische - kleine Kopplungskonstante von 2.4 Hz. Anhand eines Vergleiches der jeweiligen Signalintensitäten beider Endgruppen des Polymers (Me- und CH₂CCH) konnte eine praktisch quantitative Belegung des Polymers mit der Propargyl-Endgruppe festgestellt werden.

Verbindung **23** zeigt im ¹H-NMR ein zu **16** und **21** sehr ähnliches Spektrum. Neben den Signalen der beiden 1-Adamantylreste, die ein breites Multiplett zwischen 2.4 und 1.6 ppm bilden, findet sich das Signal der CH₂P-Gruppe in Benzylposition als doppeltes Dublett bei 3.8 ppm mit den Kopplungskonstanten 13.1 Hz und 6.1 Hz wieder. Die aromatischen Protonen bilden das für 1,4-disubstituierte Aromaten typische AA'BB'-Spektrum mit zwei Dublettsignalen bei 7.6 und 7.4 ppm und einer Kopplungskonstanten von 8.2 Hz. Das Proton am Phosphor wird - wie in allen anderen in dieser Arbeit untersuchten Phosphoniumsalzen - als doppeltes Triplet bei 8.3 ppm detektiert. Die beiden Kopplungskonstanten betragen 6.1 Hz und 482 Hz. Das ¹³C-NMR besteht aus den erwarteten neun Signalen; einige Signale sind aufgrund von P-C-Kopplungen in Dubletts aufgespalten. Das vollständig ¹H-entkoppelte ³¹P-Spektrum zeigt ein Singulett bei 23.3 ppm, während im protonengekoppelten Spektrum ein verbreitertes Dublett mit ¹J_{PH} = 478 Hz gefunden wird, die ³J_{PH}-Kopplung wird nicht mehr befriedigend aufgelöst.

Das polymergeträgte Phosphin **24** zeigt, neben den Signalen von MeOPEG, die Signale der Adamantylprotonen als breites Multiplett zwischen 2.2 und 1.5 ppm. Außerdem finden sich die Protonen des aromatischen Restes als zwei verbreiterte Signale bei 7.4 und 7.2 ppm, während ein Dublett bei 3.0 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 12.8 Hz der benzylichen CH₂P-Gruppe zuzuordnen ist. Des weiteren findet sich bei 4.5 ppm ein Singulett für die Protonen des Propargylethers. Diese relativ große Differenz der chemischen Verschiebungen der CCCH₂O-Gruppe zwischen **23** und **24**, unterstützt von der Tatsache, dass in **24** die Kopplung mit dem Alkynylproton wegfällt, konnte zu einer relativ einfachen

Reaktionskontrolle mittels ^1H -NMR genutzt werden. Das ^{31}P -NMR zeigt ein breites Singulett bei 32.7 ppm.

3.12.2 Lineare Synthese eines MeOPEG-fixierten (1-Ad₂)PBn-Derivates

Trotz der erfolgreichen Darstellung des polymergetragerten (1-Ad)₂PBn-Derivates **24** wurde ein weiterer Reaktionsweg gesucht, der ebenfalls zu einer Verbindung des obigen Typs führen, jedoch einige Probleme der obigen Synthesesequenz vermeiden sollte.

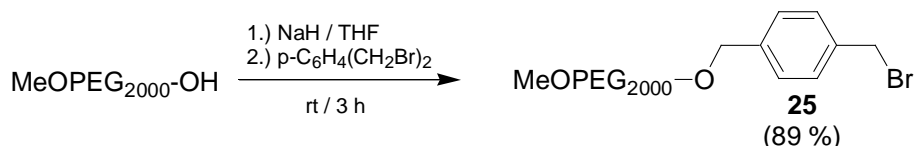
- Die Darstellung von **24** erfordert drei Reaktionsschritte mit einer Gesamtreaktionszeit von fast 48 h.
- Das Produkt wird als freies Phosphin erhalten, welches in Lösung relativ rasch zum Phosphinoxid oxidiert wird, was insbesondere bei der Aufarbeitung des Polymers **24** äußerste Sorgfalt und die Verwendung großer Mengen entgaster Lösungsmittel erfordert.
- Die bei der abschließenden Sonogashira-Kupplung auftretende Verunreinigung des Polymers mit Pd und Cu ist nur sehr schwer zu entfernen.

Deshalb wurde versucht, eine Synthesesequenz zu entwickeln, die folgende Verbesserungen gegenüber der Darstellung von **24** aufweist:

- Reduzierung der Anzahl der Reaktionsschritte.
- Reduzierung der Gesamtreaktionszeit und einfachere Aufarbeitung der Zielverbindung.
- Darstellung einer Zielverbindung, welche stabil gegenüber Luftsauerstoff ist.

Diese Vorgaben konnten mittels einer linearen Synthesestrategie erfüllt werden. Durch Umsetzung des in situ dargestellten $\text{MeOPEG}_{2000}\text{O}^- \text{Na}^+$ mit einem Überschuss an 1,4-Bis-(brommethyl)-benzol wurde das Benzylbromid-terminierte Polymer **25** in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

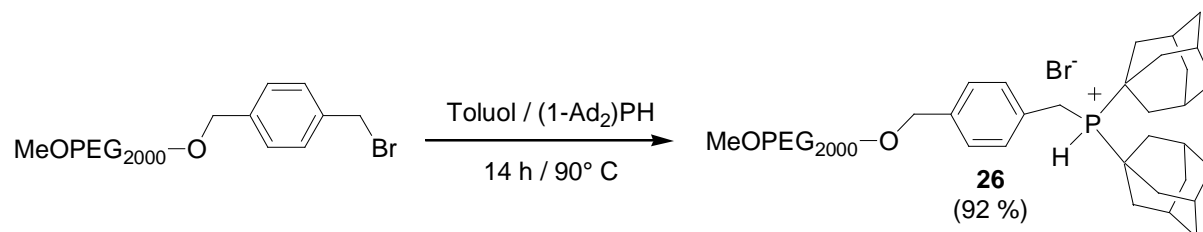
Schema 3-34



Verbindung **25** wurde mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie eindeutig charakterisiert. Neben den typischen Signalen des Polymers wurden drei weitere Signale detektiert. Die vier Protonen des aromatischen p-Xylyl-Restes bilden ein breites Singulett bei 7.2 ppm. Bei 4.5 ppm wird ein Singulett gefunden, das der CH_2O -Gruppe des Benzylethers zuzuordnen ist. Schließlich wird noch ein Singulett bei 4.3 ppm detektiert, welches von der CH_2Br -Gruppe stammt. Die Belegung mit der PhCH_2Br -Endgruppe konnte mittels ^1H -NMR-Spektroskopie zu über 85 % bestimmt werden. Außerdem enthielt das Reaktionsprodukt noch knapp 10 % des Diethers $\text{p-(MeOPEG}_{2000}\text{OCH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4$.

Im Anschluss wurde das polymerfixierte Benzylbromid **25** in Toluol bei 90°C einer Phosphoniumsalz-Reaktion mit überschüssigem $(1\text{-Ad})_2\text{PH}$ unterworfen, welche das gewünschte Produkt **26** als blassgelbes, luftstables Pulver in einer Ausbeute von 92 % lieferte.

Schema 3-35



Das polymergetrágerte Phosphin **26** konnte mittels ^1H - und ^{31}P -NMR-Spektroskopie eindeutig charakterisiert werden.

Neben den Signalen von MeOPEG₂₀₀₀ zeigt Verbindung **26** im ¹H-NMR-Spektrum ein breites Multiplettsignal im Bereich von 2.4 bis 1.6 ppm, welches den Protonen der beiden 1-Adamantylreste zuzuordnen ist. Die CH₂O-Gruppe des Benzylethers findet sich nahezu unverändert gegenüber **25** bei 4.5 ppm, während die Signale des aromatischen p-Xylyl-Restes als typisches AA'BB'-Spektrum mit einem Satz von zwei verbreiterten Dubletts bei 7.6 und 7.4 ppm und einer Kopplungskonstanten von 7.6 Hz detektiert werden. Die CH₂P-Gruppe und das Proton am Phosphor werden nicht gefunden. Im Falle des PH-Protons ist wahrscheinlich die Intensität des Signals zu gering, während die CH₂P-Gruppe mit hoher Wahrscheinlichkeit vom Hauptsignal des Polymers verdeckt wird. Ein Vergleich mit den Spektren der analogen Verbindungen **16** und **21** stützt diese Vermutung, da in diesen beiden Phosphoniumsalzen die CH₂P-Funktion bei etwa 3.7 ppm zu liegen kommt, also exakt in dem Bereich des Hauptsignals von MeOPEG (3.8-3.4 ppm). Im ¹H-gekoppelten ³¹P-NMR wurde ein Dublett bei 23.7 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 475 Hz gefunden, also nahezu identische Messwerte wie bei den niedermolekularen Phosphoniumsalzen **16** und **21**. Dies belegt, dass es sich bei Verbindung **26** ebenfalls um ein Phosphoniumsalz handelt.

Die Belegung des Polymers mit der Endgruppe (1-Ad)₂PBn wurde zu 80 % bestimmt. Bedenkt man, dass die Vorstufe **25** dieser Umsetzung eine Endgruppenbelegung von 85 % aufwies, erfolgte demnach die Phosphoniumsalz-Reaktion mit nahezu quantitativem Umsatz.

Im Vergleich zu der Synthese von **24** konnte bei ungefähr gleicher Gesamtausbeute der Syntheseweg um eine Stufe verkürzt werden. Des Weiteren wurde ein gegenüber Luftsauerstoff stabiles Produkt erhalten, welches nach erfolgter Darstellung ohne aufwendige Schutzgastechnik aufgearbeitet werden konnte, womit sich auch die Möglichkeit einer Synthese in größerem Maßstab eröffnet.

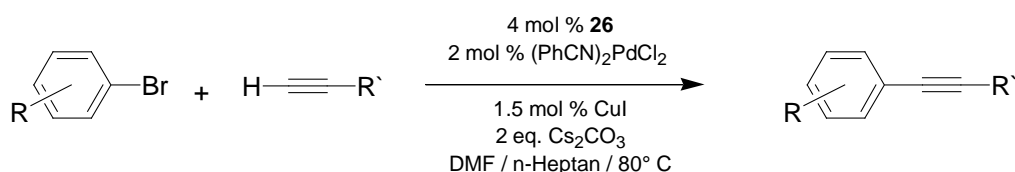
3.13 Thermomorphe, zweiphasige Sonogashira-Kupplung in DMF/n-Heptan

Von den in Kapitel 3.11 ermittelten Lösungsmittel/Base-Kombinationen für die Sonogashira-Kupplung erscheinen die beiden Systeme DMA/Cs₂CO₃ bzw. DMF/Cs₂CO₃ zunächst besonders interessant, da sowohl DMF als auch DMA mit n-Heptan ein thermomorphes System bilden.

Deshalb wurde, trotz der recht kostspieligen Base Cäsiumcarbonat, im Anschluss eine Testreihe zur thermomorphen, zweiphasigen Sonogashira-Kupplung durchgeführt.

Es wurden verschiedene Arylbromide mit Phenylacetylen und 1-Octin umgesetzt. Der Katalysator wurde in situ aus $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$, CuI und **26** generiert, die genauen Reaktionsbedingungen sind Schema 3-36 zu entnehmen.

Schema 3-36



Es wurden jeweils insgesamt fünf katalytische Zyklen durchlaufen. Die Resultate dieser Testreihe sind in Tabelle 3-5 zusammengefasst.

Tabelle 3-5 Thermomorphe, zweiphasige Sonogashira-Kupplung in DMF/n-Heptan mit Cs_2CO_3

R	R'	Zeit (h)	1 ^{a)} %	2 %	3 %	4 %	5 %	Rest ^{b)} %	Gesamt % ^{c)}	TON
4-CH ₃ CO	Ph	5	49	68	87	106	125	62	89	445
4-Cl	Ph	6	69	91	98	108	110	49	84	420
H	Ph	12	64	86	96	102	104	62	76	380
4-MeO	Ph	16	55	70	97	99	102	56	72	360
4-CH ₃ CO	n-C ₆ H ₁₃	16	67	32	10	-	-	-	-	-

a) isolierte Menge Rohprodukt in der unpolaren Produktphase (= „Phasenausbeute“, die %-Zahl bezieht sich jeweils auf die Ausbeute eines Zyklus) b) isolierte Menge Rohprodukt nach Extraktion mit n-Heptan, wiederum bezogen auf einen Zyklus c) Ausbeute an reinem Produkt nach chromatographischer Reinigung.

Wie die Ergebnisse der obigen Tabelle deutlich machen, eignet sich das polymere Phosphin **26** durchaus als Ligand für die thermomorphe, zweiphasige Sonogashira-Kupplung verschiedener Arylbromide mit Phenylacetylen im Zweiphasensystem DMF/n-Heptan. Die Gesamtausbeuten sind für elektronenarme Arylbromide mit durchschnittlich 85 % sehr gut und für elektronenreichere Substrate wie Brombenzol oder 4-Bromanisol mit über 70 % ebenfalls in einem durchaus akzeptablen Bereich. Als weiterer Pluspunkt ist zu nennen, dass in den erhaltenen Rohprodukten mittels ¹H-NMR-Spektroskopie kein Polymer nachgewiesen werden konnte. Dies weist darauf hin, dass kein größeres Ausbluten des Katalysators in die Produktphase (Leaching) stattfindet.

Allerdings traten auch einige Probleme während dieser Testreihe auf. So liegen die Reaktionszeiten mit 5 bis 16 h bei einer Temperatur von 80° C noch deutlich zu hoch.

Auch wenn aufgrund der Ergebnisse des Lösungsmittel/Basenscreenings in Kapitel 3.11 nicht erwartet werden konnte, eine zu den in Kapitel 3.10 ermittelten „Idealbedingungen“ vergleichbare Aktivität des Katalysatorsystems zu erreichen, erschien es angebracht, weitere Versuche zur Verbesserung der Katalysatorleistung zu unternehmen.

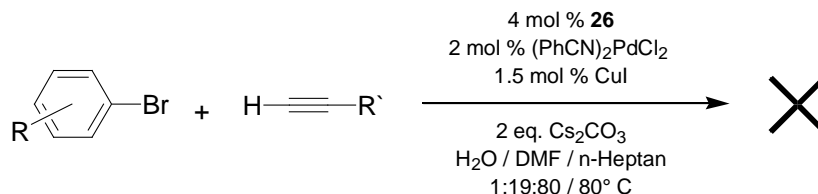
Weitere Schwächen des obigen Katalysatorsystems sind:

- Deutlich sichtbare Abnahme der katalytischen Aktivität im Verlauf mehrerer Zyklen, insbesondere bei elektronenreichen Arylbromiden.
- Cs_2CO_3 erscheint aufgrund des sehr hohen Preises als wenig geeignete Wahl.
- Bei der Umsetzung mit aliphatischen Acetylenen tritt schon nach dem ersten Reaktionszyklus ein deutlicher Abfall der katalytischen Aktivität ein.

Das größte Manko des zuvor untersuchten Zweiphasensystems liegt jedoch in einem anderen Bereich. Nach jedem Katalysezyklus verringert sich die Menge der DMF-Phase deutlich, es findet also ein starkes Leaching der polaren Katalysatorphase in die unpolare Produktphase n-Heptan statt. Um eine erfolgreiche Weiterführung der Katalyse zu gewährleisten, mussten nach jedem Reaktionszyklus bis zu 20 % der Ausgangsmenge an DMF nachgegeben werden. Des weiteren bereitet das Lösungsmittel-Leaching Probleme bei der Isolierung der Rohprodukte, da DMF aufgrund seines sehr hohen Siedepunktes schwer von den Produkten zu entfernen ist. Zwar konnte dieses Problem durch Extraktion einer etherischen Lösung der Rohprodukte mit Wasser gelöst werden, jedoch erscheint dieser weitere Aufreinigungsschritt unpraktikabel.

Eine Möglichkeit zu Verringerung des Lösungsmittel-Leachings bestünde in der Erhöhung der Polarität der Katalysatorphase. Dies kann, wie Arbeiten aus der Arbeitsgruppe um Bergbreiter zeigten,¹⁰⁶ durch Zugabe einer geringen Menge eines dritten Solvens geschehen, welches mit n-Heptan vollständig unmischbar ist. Als dritte Komponente, die diese Voraussetzung erfüllen würde, kommt nur ein Lösungsmittel in Frage, welches deutlich polarer als das schon sehr polare DMF ist. Dies schränkt natürlich die Auswahlmöglichkeiten stark ein, so dass eigentlich nur durch Zugabe von Wasser ein nennenswerter Effekt zu erzielen scheint. Wie aus einem einfachen Mischungsexperiment entnommen werden konnte, kann das Leaching von DMF in die n-Heptanphase tatsächlich durch Verwendung eines Gemisches aus H₂O/DMF/n-Heptan 1:19:80 (5 % Wasser in DMF) nahezu vollständig zurückgedrängt werden. Dabei bleibt auch gleichzeitig das thermomorphe Verhalten der Mischung bestehen, auch wenn die kritische Mischungstemperatur von 50° auf etwa 70° C steigt. Ermutigt durch dieses Ergebnis, wurden anschließend einige Versuche mit dem modifizierten Zweiphasensystem H₂O/DMF/n-Heptan (1:19:80) durchgeführt.

Schema 3-37



Die Resultate der obigen Versuche waren ausgesprochen ernüchternd. Ein Gehalt von nur 5 % Wasser in der polaren Phase führt zu einer vollständigen Deaktivierung des Katalysators. Als Erklärung für diesen drastischen Verlust an katalytischer Aktivität kann die geringe Stabilität von Cu(I)-Ionen in wasserhaltigen Medien herangezogen werden. Durch den Entzug von Cu(I) aus dem Reaktionsgemisch sinkt die katalytische Aktivität drastisch ab.

Als Folge der gemachten Beobachtungen des letzten Kapitels erschien es nicht sinnvoll, weitere Untersuchungen mit DMF bzw. DMA als Katalysatorphase durchzuführen.

3.14 Thermomorphe, zweiphasige Sonogashira-Kupplung in DMSO/n-Heptan

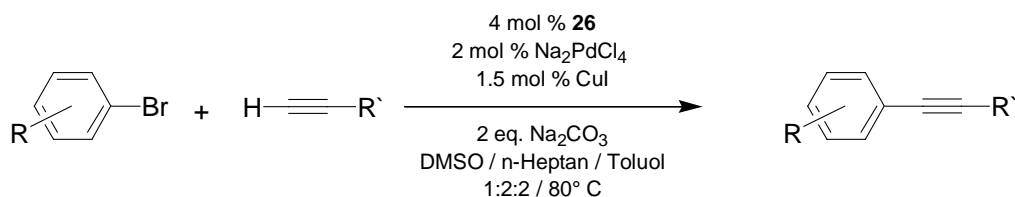
Im Folgenden sollte untersucht werden, ob für die thermomorphe, zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden DMSO als Katalysatorphase die bessere Wahl im Vergleich zu DMF darstellt. Hierbei gilt es jedoch zu bedenken, dass DMSO im Gegensatz zu DMF mit Alkanen wie n-Heptan auch bei erhöhter Temperatur keine homogene Mischphase bildet. Um ein thermomorphes Verhalten zu erzwingen, muss deshalb eine dritte Komponente zu der binären Mischung zugesetzt werden, welche sich mit DMSO und n-Heptan mischt und somit als Lösungsvermittler (Mediator) zwischen den beiden unmischbaren Phasen fungiert. Bei der zweiphasigen Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden (siehe Kapitel 2) übernimmt NEt_3 diese Rolle. Ein großer Vorteil dieser Methode besteht in der genauen Steuerung der kritischen Mischungstemperatur durch die Menge des hinzugegebenen Lösungsvermittlers.

Es erschien sinnvoll, bei der Wahl des Mediators auf THF bzw. Toluol zurückzugreifen, da diese geeignete Lösungsmittel für die Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden (Abschnitt 3-10) sind. Aufgrund der in Abschnitt 3-11 ermittelten Reaktionstemperatur von 80°C fiel die Wahl auf Toluol.

Ein bei dieser Temperatur thermomorphes Zweiphasensystem wurde bei einer Zusammensetzung von DMSO/n-Heptan/Toluol 1:2:2 erhalten. Bei der Auswahl der Base wurde zunächst auf Na_2CO_3 zurückgegriffen, außerdem erfolgte ein Wechsel der Palladiumquelle zu Na_2PdCl_4 .

Somit ergaben sich für die nachstehende Versuchsreihe zur Zweiphasenkatalyse die folgenden Reaktionsbedingungen.

Schema 3-38



Unter Verwendung des obigen Zweiphasensystems gelang eine erfolgreiche thermomorphe Sonogashira-Zweiphasenkatalyse mit verschiedenen Arylbromiden und Phenylacetylen über fünf Zyklen. Die Reaktionszeiten lagen im Vergleich zu dem zuvor getesteten System DMF/n-Heptan um bis zu 40 % kürzer. Außerdem konnten die erhaltenen Gesamtausbeuten, besonders bei elektronenreichen Substraten wie Brombenzol und 4-Bromanisol, verbessert werden. Die genauen Zahlen können Tabelle 3-6 entnommen werden.

Tabelle 3-6 Thermomorphe, zweiphasige Sonogashira-Kupplung in DMSO/Toluol/n-Heptan (1:2:2) mit Na₂CO₃

R	R'	Zeit (h)	1 ^{a)} %	2 %	3 %	4 %	5 %	Rest ^{b)} %	Gesamt % ^{c)}	TON
4-CH ₃ CO	Ph	4	45	78	96	104	103	60	90	450
4-Cl	Ph	5	83	95	99	102	102	24	89	445
H	Ph	8	80	88	104	107	101	15	87	435
4-Me	Ph	12	78	92	105	102	108	20	84	420
4-CH ₃ O	Ph	12	64	90	99	103	101	54	82	410
4-CH ₃ CO	Me ₃ Si	6	53	34	-	-	-	-	-	-
4-CH ₃ CO	n-C ₆ H ₁₃	12	86	28	-	-	-	-	-	-

a) isolierte Menge Rohprodukt in der unpolaren Produktphase (= „Phasenausbeute“, die %-Zahl bezieht sich jeweils auf die Ausbeute eines Zyklus) b) isolierte Menge Rohprodukt nach Extraktion mit n-Heptan, wiederum bezogen auf einen Zyklus c) Ausbeute an reinem Produkt nach chromatographischer Reinigung.

Wiederum sind, analog zur Reaktionsführung in DMF/n-Heptan, nur Umsetzungen mit Phenylacetylen erfolgreich. Kupplungsversuche mit TMS-Acetylen und 1-Octin lieferten nur im ersten Zyklus nennenswerten Umsatz, anschließend wurde eine rasche, nahezu vollständige Deaktivierung des Katalysators beobachtet.

Ein weiteres offensichtliches Problem liegt darin, dass durch eine dritte Solvenskomponente das Gesamtsystem deutlich komplexer wird. Die Aufrechterhaltung eines thermomorphen Verhaltens über alle fünf Zyklen erwies sich als ausgesprochen schwierig.

Außerdem trat ein starkes Lösungsmittel-Leaching von DMSO in die Produktphase auf. Der Verlust an DMSO pro Reaktionszyklus lag im Bereich von 15 %, also vergleichbar mit den Resultaten des vorigen Abschnitts.

Wie außerdem durch ¹H-NMR-Untersuchungen der erhaltenen Rohprodukte nachgewiesen wurde, findet ein Übergang des Polymers und damit auch des Katalysators in die Produktphase statt, welches im Bereich von 1-3 % liegt. Diese Werte für das Leaching des Katalysators sind inakzeptabel.

Trotzdem können einige positive Schlussfolgerungen gezogen werden.

- Die Verwendung von DMSO als Solvens in Kombination mit Na_2CO_3 als Base erhöht die Aktivität des Katalysators deutlich.
- Die Selektivität wird ebenfalls verbessert, es werden höhere Gesamtausbeuten erzielt.
- Die Probleme des Solvens- bzw. Katalysator-Leachings sind mit Sicherheit auf die Verwendung des Mediators zurückzuführen. Da MeOPEG₂₀₀₀ in n-Heptan vollständig unlöslich und DMSO mit einfachen Alkanen wie n-Heptan praktisch unmischbar ist, kann das Ausbluten des Polymers in die obere Phase nur durch die Anwesenheit von Toluol verursacht werden.

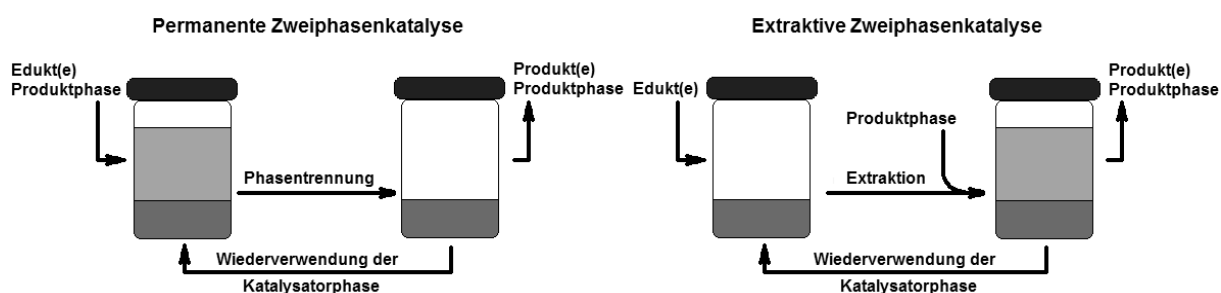
Durch eine Senkung des Mediatoranteils ließe sich das Leaching des Solvens und des Katalysators sicherlich zurückdrängen. Diese Maßnahme hätte jedoch wiederum den Nachteil einer Erhöhung der kritischen Mischungstemperatur.

Deshalb erschien es nur konsequent, vollständig auf den Einsatz eines Phasenvermittlers zu verzichten und die thermomorphe Zweiphasenkatalyse ad acta zu legen.

3.15 Extraktive Reaktionsführung in der Zweiphasenkatalyse

Bei der Festlegung des weiteren Vorgehens musste, nach der Entscheidung, auf weitere Versuche zur thermomorphen Zweiphasenkatalyse zu verzichten, zwischen zwei anderen möglichen Verfahren gewählt werden. Zum einen kann die Reaktionsführung so erfolgen, dass die Reaktanden mit der Produktphase zusammen zum Katalysator gegeben werden und während des gesamten Reaktionsverlaufs ein Zweiphasensystem vorliegt (*permanente Zweiphasenkatalyse*). Zum anderen besteht die Möglichkeit, zunächst nur die Edukte zur Katalysatorphase zu geben und nach erfolgter Umsetzung unter einphasigen Bedingungen, die Produkte zu extrahieren (*extraktive Zweiphasenkatalyse*). Die folgende Abbildung soll das Prinzip dieser beiden Methoden kurz veranschaulichen.

Abbildung 3-1 Permanente und extraktive Zweiphasenkatalyse

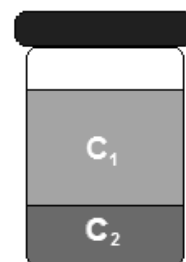


Die permanent zweiphasige Reaktionsführung bietet eigentlich nur bei einer kontinuierlichen Katalyse von schnellen Reaktionen, die im Bereich weniger Sekunden bis Minuten ablaufen, einen Vorteil, da die Isolierung des Produktes ebenfalls kontinuierlich erfolgen kann.

Die in dieser Arbeit bisher erreichten Reaktionsgeschwindigkeiten für die zweiphasige Sonogashira-Kupplung erforderten jedoch Reaktionszeiten im Bereich mehrerer Stunden. Somit kommt nur eine Durchführung als klassische „Batch“-Reaktion in Frage.

Gerade bei Kupplungen mit sehr unpolaren Alkinen wie 1-Octin oder TMS-Acetylen muss außerdem befürchtet werden, dass eine Reaktionsführung unter permanent zweiphasigen Bedingungen, aufgrund eines unvorteilhaften Phasenverteilungskoeffizienten (Abbildung 3-2, $C_1 \gg C_2$) und der dadurch resultierenden, geringen stationären Konzentration des Alkins in der Katalysatorphase, zu einer deutlichen Verlangsamung der Reaktion führt.

Abbildung 3-2

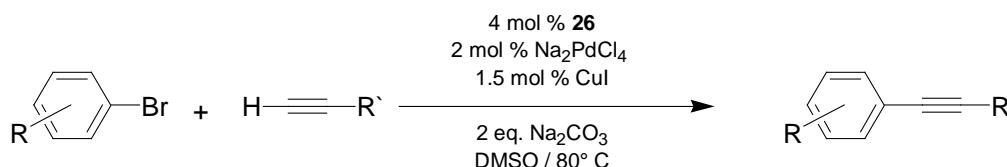


Aufgrund dieser Überlegungen wurde die Entscheidung getroffen, die folgenden Experimente zur Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden unter den Bedingungen der extraktiven Zweiphasenkatalyse durchzuführen.

3.16 Extraktive, zweiphasige Sonogashira-Kupplung mit DMSO/ Na_2CO_3

Um die mit Katalysator- und Lösungsmittel-Leaching verbundenen Probleme zu umgehen, wurde das Verfahren der Zweiphasenkatalyse modifiziert. Zunächst erfolgte die katalytische Umsetzung einphasig in reinem DMSO mit Na_2CO_3 als Base.

Schema 3-39



Nach beendeter Reaktion (DC/GC-Kontrolle) wurde die Katalysatorphase mit n-Heptan extrahiert. Bei Vorliegen eines unvorteilhaften Phasenverteilungskoeffizienten des Produkts konnte durch eine mehrfache Extraktion mit n-Heptan die Phasenausbeute verbessert werden.

Dies stellt einen großen Vorteil der extraktiven Reaktionsführung dar.

Die Ergebnisse der obigen Testreihe sind in Tabelle 3-7 zusammengefasst.

Tabelle 3-7 Extraktive,^{d)} zweiphasige Sonogashira-Kupplung in DMSO/n-Heptan mit Na₂CO₃

R	R'	Zeit (h)	1 ^{a)} %	2 %	3 %	4 %	5 %	Rest ^{b)} %	Gesamt % ^{c)}	TON
4-CH ₃ CO	Ph	4	53	82	94	96	102	67	65	325
H	Ph	8	78	85	99	103	101	22	71	365
4-CH ₃ O	Ph	10	78	92	105	102	108	20	66	330
4-CH ₃ CO	n-C ₆ H ₁₃	14	86	54	31	-	-	-	-	-

a) isolierte Menge Rohprodukt in der unpolaren Produktphase (= „Phasenausbeute“, die %-Zahl bezieht sich jeweils auf die Ausbeute eines Zyklus) b) isolierte Menge Rohprodukt nach Extraktion mit n-Heptan, wiederum bezogen auf einen Zyklus c) Ausbeute an reinem Produkt nach chromatographischer Reinigung, d) Die Menge an Extraktionsmittel (n-Heptan) betrug jeweils 2x10 mL.

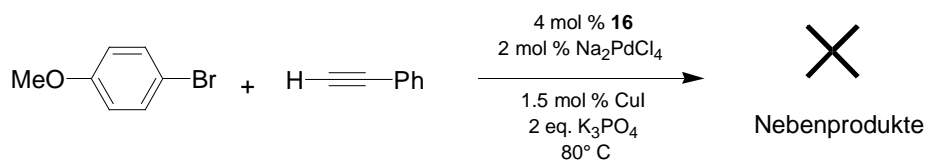
Die Gesamtausbeuten lagen im Schnitt bis zu 20 % niedriger als bei den zuvor durchgeführten Testreihen. Auf den ersten Blick fällt die starke Diskrepanz der erhaltenen Rohausbeuten zur isolierten Gesamtausbeute an reinem Kupplungsprodukt auf. Bei der chromatographischen Reinigung wurde im Anschluss an die jeweilige Produktfraktion eine weitere Fraktion isoliert, die aus einer rotbraunen, lackartigen Substanz bestand. Das ¹H-NMR dieser Fraktion zeigte eine Vielzahl von Signalen im typischen Bereich benzoider Aromaten zwischen 6.9 und 8.0 ppm, was auf ein komplexes Gemisch von Nebenprodukten hindeutet.

Dieses Resultat war insofern erstaunlich, weil bei der Sonogashira-Kupplung mit dem niedermolekularen Phosphin **16** eine solch starke Bildung von Nebenprodukten nicht beobachtet wurde.

Beim Vergleich analoger Umsetzungen von Phosphin **16** und **26** in DMSO/Na₂CO₃ lässt sich eine interessante Beobachtung machen. Bei der Kupplung mit Ligand **26** in reinem DMSO löst sich das Na₂CO₃ innerhalb weniger Minuten vollständig auf, während bei Verwendung des niedermolekularen Liganden **16** stets ein Niederschlag von Na₂CO₃ in der Reaktionsmischung vorliegt. Möglicherweise löst der Polyether MeOPEG Na⁺ unter Komplexbildung auf. Das daraus resultierende, stark basische Reaktionsmedium könnte zur vermehrten Bildung von Nebenprodukten führen.

Ein ähnliches Phänomen wurde schon während des Solvens-/Basenscreenings in Kapitel 3-11 beobachtet. K_3PO_4 als stärkste Base dieser Testreihe zeigte in allen Reaktionsmedien die Bildung eines komplexen Gemisches aus Nebenprodukten.

Schema 3-40



Trotz der negativen Resultate der letzten Versuchsreihe lassen sich auch einige positive Ergebnisse feststellen:

- In den erhaltenen Rohprodukten konnte kein Polymer-Leaching beobachtet werden.
- Der Verlust an DMSO (Lösungsmittel-Leaching) ist ausgesprochen gering ($\ll 3\%$).¹⁰⁷

Deshalb erschien es sinnvoll, an der Methode der extraktiven Zweiphasenkatalyse mit DMSO als Solvens festzuhalten und statt Na_2CO_3 eine schwächere Base zu verwenden. Aufgrund der Ergebnisse aus Kapitel 3-11 bot sich Diisopropylamin an.

3.17 Extraktive, zweiphasige Sonogashira-Kupplung mit DMSO/ HNI^iPr_2

Im Laufe der folgenden Untersuchungen sollte ermittelt werden, ob mit Diisopropylamin als Base ein Katalysatorsystem erzeugt werden kann, welches nicht nur hohe Aktivität und Selektivität besitzt, sondern auch ein effektives Recycling des Katalysators ermöglicht. Um die Untersuchungen zu vereinfachen, wurde zunächst nur eine Versuchsreihe mit dem deaktivierten Arylbromid 4-Bromanisol und Phenylacetylen durchgeführt.

Schema 3-41



Der Reaktionsfortschritt wurde mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie verfolgt, wobei ein vollständiger Umsatz der Edukte schon nach weniger als 1 h beobachtet werden konnte. Auch in den vier Folgezyklen blieb diese hohe Reaktionsgeschwindigkeit erhalten. Das gewünschte Kupplungsprodukt wurde in einer ausgezeichneten Ausbeute von 91 % isoliert.

Tabelle 3-8 Extraktive,^{d)} zweiphasige Sonogashira-Kupplung in DMSO/n-Heptan mit HNⁱPr₂

Zeit (h)	1 ^{a)} %	2 %	3 %	4 %	5 %	Rest ^{b)} %	Gesamt % ^{c)}
1	63	89	96	104	110	67	91

a) isolierte Menge Rohprodukt in der unpolaren Produktphase (= „Phasenausbeute“, die %-Zahl bezieht sich jeweils auf die Ausbeute eines Zyklus) b) isolierte Menge Rohprodukt nach Extraktion mit n-Heptan, wiederum bezogen auf einen Zyklus c) Ausbeute an reinem Produkt nach chromatographischer Reinigung, d) Die Menge an Extraktionsmittel (n-Heptan) betrug jeweils 2x10 mL.

Mit dem obigen Katalysatorsystem konnte nicht nur die Reaktionszeit bei gleicher Temperatur und Katalysatorkonzentration von 10 h auf 1 h gesenkt werden, es wurde auch eine Verbesserung der Gesamtausbeute um rund 10 % erreicht.

Diese drastische Erhöhung der katalytischen Aktivität um mehr als den Faktor 10 wirft natürlich die Frage auf, ob die Leistungsfähigkeit des Katalysators noch weiter verbessert werden kann.

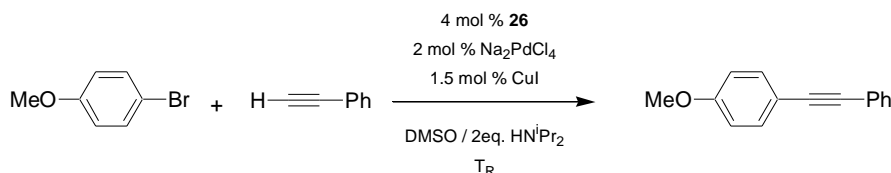
Deshalb wurden anschließende Versuche zur Optimierung der Reaktionstemperatur und der Katalysatorkonzentration unternommen.

Es wurde wiederum auf die Umsetzung von 4-Bromanisol und Phenylacetylen als Testreaktion zurückgegriffen. Der Reaktionsumsatz wurde mittels GC verfolgt.

Tabelle 3-9

T _R (° C)	Zeit (h)
80	0.5
70	1
60	1.5
50	14
40	> 24

Schema 3-42 Optimierung der Reaktionstemperatur



Das Temperaturprofil der untersuchten Reaktion zeigt ein typisches Verhalten katalysierter Reaktionen (siehe Tabelle 3-9). Nach einer Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit, wie sie anhand einer einfachen Abschätzung durch die

RGT-Regel zu erwarten ist, tritt bei einer Temperatur von 50° C eine drastische Absenkung der Reaktionsgeschwindigkeit ein. Eine weitere Verringerung der Temperatur auf 40° C führt zu einer überproportionalen Abnahme der katalytischen Aktivität.

Es erschien deshalb sinnvoll, bei den folgenden Untersuchungen mit einer Temperatur von 60° C zu arbeiten. Zwar kann auch mit einer Reaktionstemperatur von 50° C noch praktisch vollständiger Umsatz der Edukte erreicht werden, jedoch erscheinen Reaktionszeiten von über 20 h unpraktikabel.

Als nächster Schritt der Optimierung galt es, die minimale Konzentration an Katalysator zu ermitteln, die noch eine rasche Umsetzung ermöglicht.

Hierzu wurden wiederum 4-Bromanisol und Phenylacetylen bei einer Temperatur von 60° C gekuppelt. Die Katalysatorkonzentration wurde ausgehend von 2 mol % Pd schrittweise halbiert. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels GC verfolgt, wobei als Kriterium für eine erfolgreiche Kupplung ein Umsatz von 95 % gelten sollte.

Schema 3-43

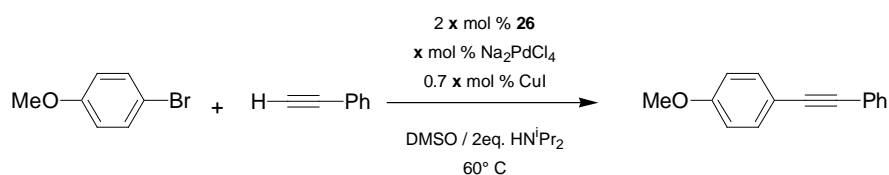


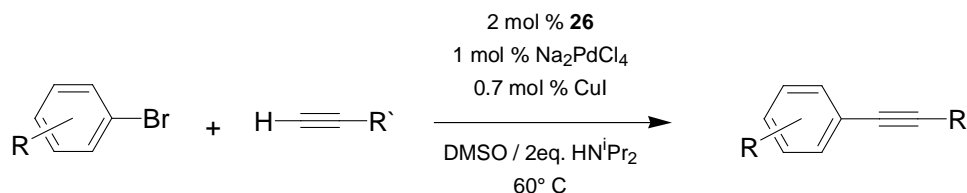
Tabelle 3-10

x (mol %)	Zeit (h)
2	1
1	2
0.5	6
0.25	> 24

Als Ergebnis der letzten Testreihe kann festgehalten werden, dass eine Konzentration von 1 mol % Pd ausreichend für eine erfolgreiche Katalyse ist (Tabelle 3-10). Eine weitere Absenkung der Pd-Konzentration führt zu einer deutlichen Erhöhung der Reaktionszeit.

Somit ergaben sich die folgenden optimierten Reaktionsbedingungen.

Schema 3-44 Optimierte Reaktionsbedingungen für die extraktive, zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden



Unter diesen Bedingungen gelang die effektive Kupplung einer Vielzahl unterschiedlicher Substratkombinationen über jeweils fünf katalytische Zyklen. Die genauen Daten zu den einzelnen Umsetzungen sind in Tabelle 3-11 zusammengefasst.

Tabelle 3-11 Extraktive,^{d)} zweiphasige Sonogashira-Kupplung in DMSO/n-Heptan mit HNⁱPr₂

R	R'	Zeit (h)	1 ^{a)} %	2 %	3 %	4 %	5 %	Rest ^{b)} %	Gesamt % ^{c)}	TON
4-CH ₃ CO	Ph	0.5	36	79	92	109	123	72	94	470
H	Ph	0.5	73	99	107	109	108	21	94	470
4-Cl	Ph	1	90	99	104	103	104	13	96	480
4-CH ₃	Ph	1	87	97	102	105	105	16	94	470
4-CH ₃ O	Ph	2	48	88	93	100	103	77	94	470
2-CH ₃	Ph	3	94	100	103	104	104	10	96	480
2,6-(CH ₃) ₂	Ph	6	58	69	78	82	80	12	64	320
4-CH ₃ CO	Me ₃ Si	3	80	88	103	100	105	25	92	460
H	Me ₃ Si	3	93	99	101	103	103	9	93	465
4-Cl	Me ₃ Si	3	94	107	110	100	104	9	94	470
4-CH ₃	Me ₃ Si	2	76	93	99	102	103	25	92	460
4-CH ₃ O	Me ₃ Si	4	92	99	103	105	108	5	93	465
2-CH ₃	Me ₃ Si	5	83	87	88	90	90	6	81	405
4-CH ₃ CO ^{e)}	n-C ₆ H ₁₃	12	95	80	52	36	25	6	57	285
H ^{e)}	n-C ₆ H ₁₃	12	92	76	50	33	-	-	54	270
4-CH ₃ ^{e)}	n-C ₆ H ₁₃	12	95	77	47	33	-	-	52	260
4-CH ₃ O ^{e)}	n-C ₆ H ₁₃	12	81	61	31	-	-	-	37	185

a) isolierte Menge Rohprodukt in der unpolaren Produktphase (= „Phasenausbeute“, die %-Zahl bezieht sich jeweils auf die Ausbeute eines Zyklus) b) isolierte Menge Rohprodukt nach Extraktion mit n-Heptan, wiederum bezogen auf einen Zyklus c) Ausbeute an reinem Produkt nach chromatographischer Reinigung, d) Die Menge an Extraktionsmittel (n-Heptan) betrug jeweils 2x10 mL, e) Die Umsetzungen wurden bei 80° C durchgeführt.

Der aus **26**, Na₂PdCl₄ und Cul in situ dargestellte Katalysator ermöglicht in DMSO/HNⁱPr₂ eine effektive und rasche Sonogashira-Kupplung verschiedenster Arylbromide in guten bis exzellenten Ausbeuten.

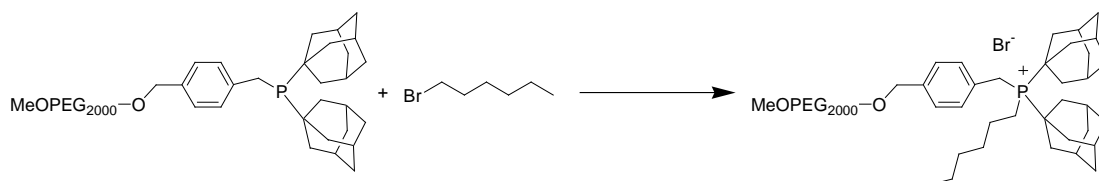
Die Reaktionszeiten liegen bei einer Katalysatorkonzentration von nur 1 mol % Pd zwischen 30 min und 6 h für Umsetzungen mit Phenylacetylen bzw. TMS-Acetylen. Der Katalysator kann nach Extraktion der Produkte mit n-Heptan ohne merklichen Aktivitätsverlust über insgesamt fünf Reaktionszyklen wiederverwendet werden. Die Gesamtausbeuten für sterisch ungehinderte Substrate liegen - ungeachtet ihrer elektronischen Eigenschaften - durchgängig über 90 %, wobei Umsetzungen elektronenreicher Substrate erwartungsgemäß am langsamsten verlaufen. Selbst die sterisch gehinderten Substrate 2-Bromtoluol und 2,6-Dimethylbrombenzol sind der Katalyse zugänglich. Mit 2-Bromtoluol werden ausgezeichnete Ausbeuten von bis zu 96 % erhalten, das sterisch sehr anspruchsvolle 2,6-Dimethylbrombenzol wird immerhin noch in einer Gesamtausbeute von 64 % mit Phenylacetylen über fünf katalytische Zyklen gekuppelt.

Des weiteren wurde bei der Untersuchung der Rohprodukte mittels ^1H -NMR keinerlei Anzeichen von Polymer-Leaching beobachtet, der Verlust an DMSO lag deutlich unter 3 % pro Zyklus.¹⁰⁷

Leider erfolgte bei Umsetzungen mit aliphatischen Acetylenen wie 1-Octin eine schrittweise Deaktivierung des Katalysators. Nach einer anfänglich ausgezeichneten Ausbeute im ersten Reaktionszyklus bricht die katalytische Aktivität in den folgenden Zyklen ein. Die Gründe für dieses Verhalten sollten im Anschluss genauer untersucht werden.

In käuflichem 1-Octin sind insgesamt bis zu 3 % 1-Bromhexan als Verunreinigung enthalten. Man könnte vermuten, dass das Alkylhalogenid mit dem Liganden **26** in einer Phosphoniumsalz-Reaktion reagiert und dadurch den Katalysator inhibiert.

Schema 3-45



Anschließende Umsetzungen mit 1-Bromhexan-freiem 1-Octin lieferten jedoch keine deutliche Verbesserung der Ergebnisse. Es wurde wie zuvor eine deutliche Abnahme der katalytischen Aktivität nach dem ersten Reaktionszyklus beobachtet. Der wirkliche Grund für diese Deaktivierung des Katalysators bei der Kupplung mit aliphatischen Acetylenen konnte im Rahmen dieser Untersuchungen nicht ermittelt werden.

Trotz dieser Einschränkung des Katalysatorsystems auf die Kupplung mit aromatischen und Trialkylsilyl-Acetylenen, stellt das oben beschriebene Verfahren die bisher erfolgreichste Anwendung des Prinzips der flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse auf die Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden dar.

Der in dieser Arbeit entwickelte Katalysator zeichnet sich nicht nur durch eine hohe Aktivität und Produktselektivität aus, es gelingt außerdem ein effektives Recycling des Katalysators über fünf Zyklen, wobei kein merklicher Aktivitätsverlust auftritt.

3.18 Phosphine mit kationischen Seitenketten - alternative Liganden für die Sonogashira-Zweiphasenkatalyse

Nachdem es in vorhergehenden Abschnitt gelungen war, ein System für die effektive zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden zu etablieren und bezüglich der Reaktionsbedingungen zu optimieren, stellte sich die Frage, ob eine weitere Verbesserung des verwendeten Liganden möglich ist. Diese Verbesserung sollte durch eine Modifizierung der Trägergruppe erreicht werden.

Die Trägerung des Phosphinliganden mit MeOPEG₂₀₀₀ besitzt folgende Nachteile.

- Die Synthese der Vorstufe **25** erfordert den Einsatz eines großen Überschusses an NaH und vor allem 1,4-Bis-(brommethyl)-benzol.
- Auch wenn es möglich ist, **26** im Maßstab von 10-20 g darzustellen, sind die erhaltenen molaren Mengen aufgrund der sehr hohen Molmasse des Produktes gering.
- Sowohl das polymere Benzylbromid **25**, als auch die Zielverbindung **26** erfordern zur Aufreinigung den Einsatz relativ großer Mengen an Diethylether als Fällungsmittel.

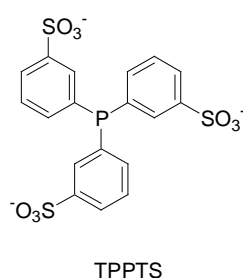
- Das Polymer MeOPEG₂₀₀₀ verhält sich unter den Bedingungen der Zweiphasenkatalyse nicht immer inert (siehe Kapitel 3.16).

Eine - im Vergleich zu MeOPEG₂₀₀₀ - verbesserte Ankergruppe sollte die folgenden Eigenschaften besitzen:

- Hohe Polarität bei kleiner molarer Masse zur effektiven Retention in DMSO.
- Möglichst einfache Anbindung der Trägergruppe an das Zielmolekül unter Verwendung preiswerter Reagenzien.
- Leichte Reinigung des/der Zwischenprodukte(s) und der Zielverbindung.
- Inertheit der Trägergruppe unter den angestrebten Reaktionsbedingungen.

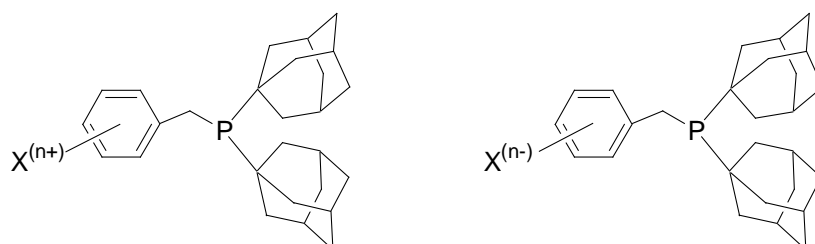
Betrachtet man zunächst die erste der obigen Forderungen, so bietet es sich an, als Trägergruppen ionische Strukturen zu verwenden, da diese die Möglichkeit bieten, eine hohe Polarität mit einer kleinen Molmasse zu verbinden. Dieses Prinzip wird bekanntermaßen schon geraume Zeit unter anderem im Rhône-Poulenc-Verfahren zur Hydroformylierung von 1-Propen mit großem Erfolg eingesetzt, bei welchem auf den anionischen Triphenylphosphin-Liganden TPPTS zurückgegriffen wird.

Schema 3-46



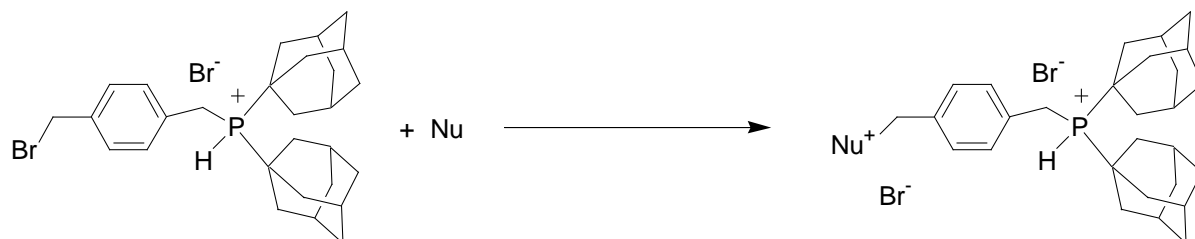
Wendet man dieses Prinzip auf (1-Ad₂)PBn an, so gelangt man zu den beiden folgenden Strukturtypen.

Schema 3-47



Zwar sollte es prinzipiell keinen Unterschied machen, ob eine kationische oder anionische Trägergruppe eingeführt wird, jedoch erschien es einfacher, auf erstere zurückzugreifen, da mit Verbindung **21** schon eine potentiell geeignete Vorstufe verfügbar war, deren CH₂Br-Gruppe durch Substitution mit einem neutralen Nucleophil in eine kationische Gruppe umgewandelt werden kann.

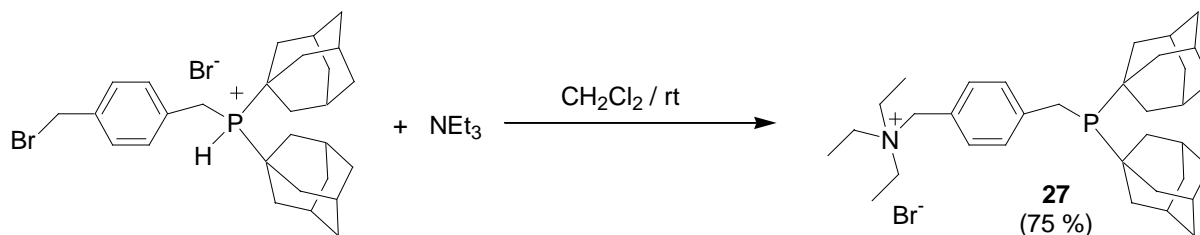
Schema 3-48



Die einfachste Methode, diese Umwandlung zu realisieren, bestand in der Umsetzung der CH₂Br-Funktion von **21** mit einem tertiären Amin zum quaternären Ammoniumsalz.

Die Reaktion von Verbindung **21** mit überschüssigem Triethylamin in CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur lieferte das entsprechende Ammonium-Phosphin **27** in 75 % Ausbeute. Die Verwendung eines Überschusses an Triethylamin ist hierbei notwendig, da ein Äquivalent - aufgrund der höheren Basizität von NEt₃ gegenüber der Phosphonium-Einheit - zur Deprotonierung des Phosphoniumsalzes **21** benötigt wird.

Schema 3-49



Verbindung **27** wurde durch ¹H-, ¹³C- und ³¹P-NMR-Spektroskopie eindeutig charakterisiert.

Im ¹H-NMR von Verbindung **27** finden sich die Protonen der 1-Adamantylreste als breites Multipllett zwischen 2.5 und 1.6 ppm. Die Protonen der CH₂P-Gruppe in Benzylposition bilden ein verbreitertes Dublett bei 2.8 ppm mit einer Kopplungskonstanten von ²J_{PH} = 3.3 Hz.

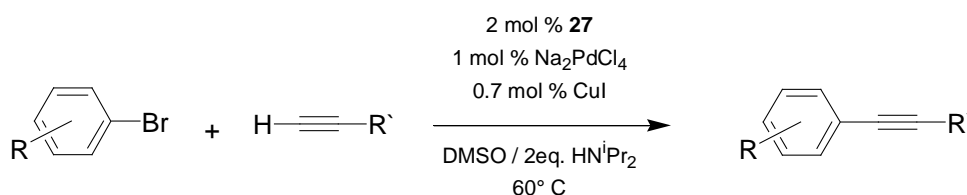
Die Protonen der CH₂N-Gruppe in Benzylposition finden sich als Singulett bei 4.6 ppm wieder, während die N-Ethyl-Gruppe das erwartete Signalmuster aus einem Quartett bei 3.4 ppm und einem Triplett bei 1.5 ppm mit $^3J = 7.6$ Hz erzeugt. Die aromatischen Protonen bilden ein verbreitertes Multipllett im Bereich von 7.5 ppm. Das ^{13}C -NMR besteht aus den erwarteten zwölf Signalen, einige Signale sind aufgrund von P-C-Kopplungen in Dubletts aufgespalten. Das ^{31}P -Spektrum zeigt ein Singulett bei 34.9 ppm.

3.19 Extraktive, zweiphasige Sonogashira-Kupplung mit **27** in DMSO/ HN^iPr_2 und DMSO/ Na_2CO_3

Nach der Darstellung des kationischen Ammonium-Phosphinliganden **27** sollte dieser unter den selben Bedingungen eingesetzt werden, die schon für die zweiphasigen Sonogashira-Kupplung mit dem MeOPEG₂₀₀₀-geträgerten Liganden **26** erfolgreich angewandt wurden. Des weiteren sollte untersucht werden, ob auch mit der Verwendung von Na_2CO_3 als Base eine effektive Sonogashira-Kupplung unter Zweiphasenbedingungen möglich ist.

Zunächst wurden Umsetzungen mit Ligand **27** und Diisopropylamin als Base durchgeführt. Dabei wurde auf die selben Substratkombinationen wie bei den Versuchen mit dem polymergeträgerten Phosphin **26** zurückgegriffen, um einen direkten Vergleich der beiden Katalysatorsysteme zu ermöglichen.

Schema 3-50



Die Resultate dieser Untersuchungen sind in Tabelle 3-12 zusammengefasst.

Tabelle 3-12 Extraktive,^{d)} zweiphasige Sonogashira-Kupplung in DMSO/n-Heptan mit HNⁱPr₂ unter Verwendung des kationischen Phosphins **27**

R	R'	Zeit (h)	1 ^{a)} %	2 %	3 %	4 %	5 %	Rest ^{b)} %	Gesamt % ^{c)}	TON
4-CH ₃ CO	Ph	0.5	37	77	96	108	130	72	96	480
H	Ph	1	82	91	104	108	106	10	91	455
4-Cl	Ph	1	57	70	82	102	110	16	89	445
4-CH ₃	Ph	1.5	50	58	71	82	105	30	78	390
4-CH ₃ O	Ph	2	55	76	101	102	143	16	84	420
2-CH ₃	Ph	2.5	71	71	74	92	104	3	83	415
4-CH ₃ CO	Me ₃ Si	3	65	72	85	94	99	55	92	410
H	Me ₃ Si	3	72	81	84	87	92	4	80	400
4-Cl	Me ₃ Si	3	59	69	69	79	92	3	74	370
4-CH ₃	Me ₃ Si	5	73	79	85	88	100	4	80	400
4-CH ₃ O	Me ₃ Si	3.5	80	84	97	103	107	35	94	470
2-CH ₃	Me ₃ Si	5	78	85	89	92	105	29	85	375
4-CH ₃ CO ^{e)}	n-C ₆ H ₁₃	8	95	80	56	41	21	8	61	305
H ^{e)}	n-C ₆ H ₁₃	10	88	72	62	35	-	-	49	245
4-CH ₃ ^{e)}	n-C ₆ H ₁₃	12	94	73	50	23	-	-	43	215
4-CH ₃ O ^{e)}	n-C ₆ H ₁₃	12	76	57	31	-	-	-	33	165

a) isolierte Menge Rohprodukt in der unpolaren Produktphase (= „Phasenausbeute“, die %-Zahl bezieht sich jeweils auf die Ausbeute eines Zyklus) b) isolierte Menge Rohprodukt nach Extraktion mit n-Heptan, wiederum bezogen auf einen Zyklus c) Ausbeute an reinem Produkt nach chromatographischer Reinigung, d) Die Menge an Extraktionsmittel (n-Heptan) betrug jeweils 2x10 mL, e) Die Umsetzungen wurden bei 80° C durchgeführt.

Als Ergebnis kann festgehalten werden, dass auch mit dem Ammonium-Phosphin **27** die extraktive, zweiphasige Sonogashira-Kupplungen von Arylbromiden und verschiedenen Acetylenen mit erfolgreichem Katalysatorrecycling realisierbar ist.

Die Gesamtausbeuten liegen in einem mit den in Abschnitt 3.17 erhaltenen Resultaten vergleichbaren Rahmen, auch wenn einige Ausbeuten geringfügig niedriger sind. Die Reaktionszeiten sind ebenfalls nahezu identisch. Es bleibt allerdings festzuhalten, dass mit **27** ebenfalls kein Katalysator erzeugt wird, der eine Kupplung von 1-Octin über mehrere Reaktionszyklen ermöglicht.

Trotz dieser Einschränkung konnte mit den oben aufgeführten Resultaten gezeigt werden, dass das Konzept der Modifizierung von (1-Ad₂)PBn mit einer kationischen Gruppe für die extraktive, zweiphasige Sonogashira-Kupplung tragfähig ist.

Wie in Abschnitt 3-16 berichtet, führten Versuche zur Sonogashira-Kupplung mit Na₂CO₃ und dem MeOPEG₂₀₀₀-fixierten Phosphin **26** zur Bildung beträchtlicher Mengen an Nebenprodukten.

Es wurde vermutet, dass dieser negative Effekt auf den polymeren Träger MeOPEG zurückzuführen ist. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden im Anschluss einige Umsetzungen mit Na₂CO₃ als Base durchgeführt.

Schema 3-51

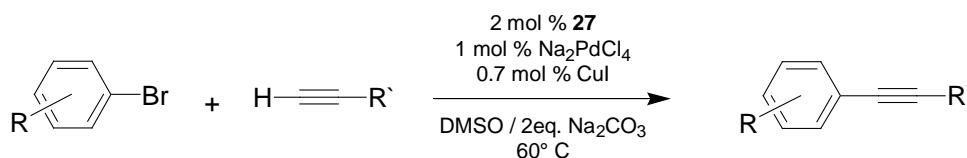


Tabelle 3-13 Extraktive,^{d)} zweiphasige Sonogashira-Kupplung in DMSO/n-Heptan mit Phosphin 27 und Na₂CO₃

R	R'	Zeit (h)	1 %	2 %	3 %	4 %	5 %	Rest %	Gesamt %	TON
4-CH ₃ CO	Ph	2	37	77	66	99	105	77	84	420
H	Ph	4	78	85	90	96	98	20	83	415
4-CH ₃ O	Ph	5	61	81	92	96	102	22	81	410
4-Cl	Me ₃ Si	6	71	59	53	53	38	2	40 ^{f)}	200

a) isolierte Menge Rohprodukt in der unpolaren Produktphase (= „Phasenausbeute“, die %-Zahl bezieht sich jeweils auf die Ausbeute eines Zyklus) b) isolierte Menge Rohprodukt nach Extraktion mit n-Heptan, wiederum bezogen auf einen Zyklus c) Ausbeute an reinem Produkt nach chromatographischer Reinigung, d) Die Menge an Extraktionsmittel (n-Heptan) betrug jeweils 2x10 mL, e) Die Umsetzungen wurden bei 80° C durchgeführt, f) Die große Diskrepanz zwischen den jeweiligen Phasenausbeuten und der Gesamtausbeute ist auf Nebenproduktbildung zurückzuführen.

Im Gegensatz zum MeOPEG₂₀₀₀-geträgerten Liganden **26** konnte bei Verwendung des kationischen Phosphins **27** auch mit Na₂CO₃ als Base eine erfolgreiche, zweiphasige Sonogashira-Kupplung realisiert werden, wenn auch die Reaktionszeiten gegenüber den Reaktionen mit Diisopropylamin deutlich verlängert sind.

Des weiteren müssen Einbußen der Gesamtausbeuten von durchschnittlich etwa 5-10 % in Kauf genommen werden. Außerdem kann TMS-Acetylen nicht erfolgreich gekuppelt werden, da die TMS-Gruppe unter den Reaktionsbedingungen teilweise abgespalten wird.

3.20 Thermodynamische und kinetische Untersuchungen an den zweiphasigen Katalysatorsystemen

Nachdem das Ziel der Darstellung eines wiederverwendbaren, hochaktiven Katalysatorsystems für die Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden erreicht war, galt es im Anschluss einige detailliertere Daten über die Aktivität dieses Katalysatorsystems zu sammeln und die Grenzen der Leistungsfähigkeit des Katalysators zu ermitteln.

Deshalb konzentrierten sich die weiteren Untersuchungen auf folgende Punkte:

- Ermittlung der maximalen Katalysatorstandzeit. Dies sollte mittels eines einfachen Experiments erfolgen, dessen Ziel es war, die maximale Anzahl an aufeinanderfolgenden Katalysezyklen ohne deutlichen Ausbeuteverlust zu ermitteln.
- Ermittlung der minimalen, effektiven Katalysatorkonzentration. Hierzu wurden bereits einige Voruntersuchungen in den letzten beiden Abschnitten dieser Arbeit unternommen. Die weitergehenden Untersuchungen sollten klären, mit welcher Pd-Konzentration eine Durchführung von fünf Reaktionszyklen ohne deutlichen Verlust an Gesamtausbeute möglich ist.
- Aufnahme eines Reaktivitätsprofils des Katalysators. Dies sollte durch Bestimmung der TOF (Turn Over Frequency) für jeden einzelnen Zyklus erfolgen.
- Exakte Messung des Katalysator-Leachings. Zur Ermittlung dieser Daten sollte eine Bestimmung des Schwermetallgehaltes der Produktphase mittels empfindlicher Methoden zur Spurenanalyse von Pd und Cu angewendet werden.

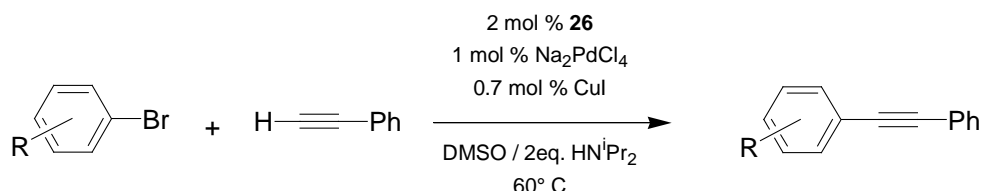
3.20.1 Maximale Katalysatorstandzeit, Multizyklenkatalyse

Ziel der anschließenden Untersuchungen war es, die maximale Lebensdauer des Katalysators unter den optimierten Reaktionsbedingungen für die Zweiphasenkatalyse zu ermitteln.

Als einfaches Experiment bot sich an, unter den optimierten Bedingungen die maximale Anzahl an aufeinanderfolgenden Katalysezyklen zu ermitteln.

Es wurde eine Testreihe bestehend aus drei Umsetzungen durchgeführt, wobei wiederum ein elektronenarmes (4-Bromacetphenon), ein elektronisch neutrales (Brombenzol) und ein elektronenreiches (4-Bromanisol) Arylbromid mit Phenylacetylen gekuppelt wurden.

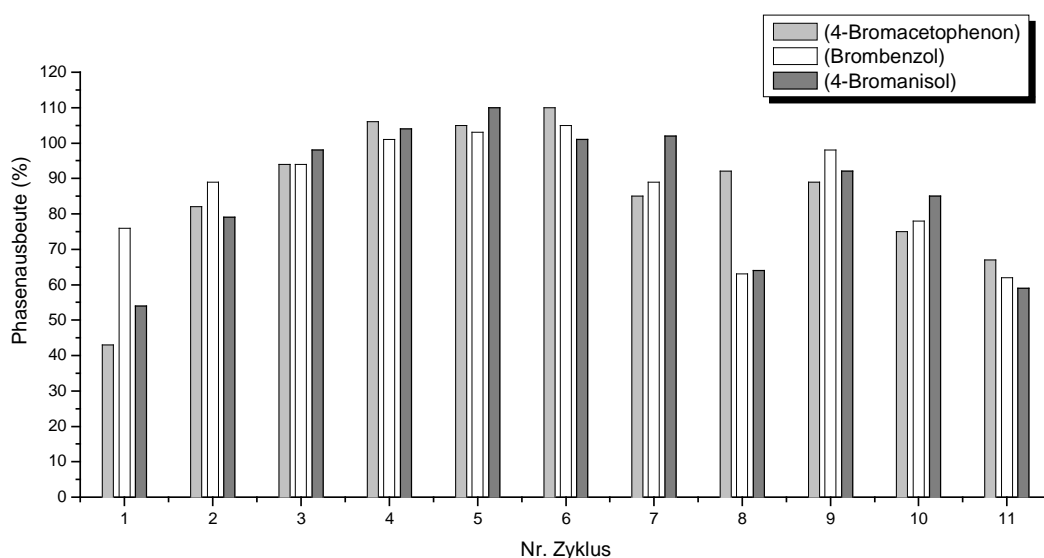
Schema 3-52



Jeder Zyklus wurde nach der im letzten Kapitel bestimmten Reaktionszeit abgebrochen und nach Extraktion die Phasenausbeute bestimmt. Der Verlauf der Phasenausbeuten sollte als Indikator für die Veränderung der katalytischen Aktivität dienen. Anschließend wurde die Turn Over Number (TON_{max}) berechnet.

Anhand der ermittelten Daten konnten folgende Reaktionsprofile für die drei Testreaktionen aufgestellt werden.

Grafik 3-1 Verlauf der Phasenausbeuten über elf Zyklen (Zahlenwerte in Tabelle 3-14)



Wie man Grafik 3-1 entnehmen kann, verlaufen alle Phasenausbeuten in den ersten Zyklen zunächst wie erwartet. Nach einem anfänglichen Anstieg in den ersten zwei bis drei Reaktionszyklen, der durch die bekannten Sättigungsphänomene (siehe Kapitel 2) hervorgerufen wird, erreichen die Phasenausbeuten ein nahezu konstantes, hohes Niveau bis zum sechsten Reaktionszyklus.

Anschließend tritt ein recht drastischer Einbruch der Phasenausbeute im siebten oder achten Zyklus ein. Da dieser Einbruch bei allen Testreaktionen nahezu simultan eintritt, erscheint es unwahrscheinlich, dass an dieser Stelle schon die maximale Lebensdauer des Katalysators erreicht wurde.

Bei genauer Beobachtung der drei Multizyklusreaktionen fiel eine Gemeinsamkeit auf. Das Auftreten des Einbruchs der Phasenausbeuten wurde von einem drastischen Anstieg der Viskosität des Reaktionsmediums begleitet. Diese starke Erhöhung der Viskosität ist auf die Ausfällung von $\text{H}_2\text{N}^i\text{Pr}_2^+\text{Br}^-$ zurückzuführen. Wahrscheinlich resultiert die drastische Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit aus einer Erschwerung der Diffusion der Substrate zum Katalysator.

Zur Lösung dieses Problems bietet es sich zwar prinzipiell an, regelmäßig die Katalysatorphase zu filtrieren, jedoch ist diese Maßnahme im angewandten Maßstab mit großen Verlusten an Katalysatorphase verbunden.

Deshalb wurde statt zu Filtrieren, soviel weiteres DMSO zugefügt, bis bei 60° C eine klare Lösung erhalten werden konnte. Im folgenden Reaktionszyklus stiegen die Phasenausbeute wieder an. Mit Hilfe dieser Maßnahme war eine erfolgreiche Wiederverwendung des Katalysators über insgesamt elf Zyklen möglich, wobei die erhaltenen Gesamtausbeuten zwar nicht mehr ganz das Niveau der Reaktionen über fünf Zyklen erreichten, aber mit Werten von über 80 % immer noch befriedigend sind. Der erneute Einbruch der erhaltenen Phasenausbeuten ab dem zehnten bzw. elften Reaktionszyklus geht wiederum mit der Bildung eines hochviskosen Reaktionsmediums durch ausfallendes Ammoniumsalz einher, jedoch wurde auf eine Weiterführung der Katalysen verzichtet.

Tabelle 3-14 gibt die Zahlenwerte der in Grafik 3-1 gezeigten Daten wieder.

Tabelle 3-14 Extraktive,^{d)} zweiphasige Sonogashira-Kupplung über elf Zyklen.

R	R'	Zeit (h)	1 ^{a)} %	2 %	3 %	4 %	5 %	6 %	7 %	8 %	9 %	10 %	11 %	Rest % ^{b)}	Gesamt % ^{c)}	TON _{max}
4-CH ₃ CO	Ph	0.5	43	82	94	106	105	110	85	92 ^{e)}	89	75	67	34	84	924
H	Ph	1	76	89	94	101	103	105	89	63	98 ^{e)}	78	62	21	81	891
4-CH ₃ O	Ph	3	54	79	98	104	110	101	102	64	92 ^{e)}	85	59	28	83	913

a) isolierte Menge Rohprodukt in der unpolaren Produktphase (= „Phasenausbeute“, die %-Zahl bezieht sich jeweils auf die Ausbeute eines Zyklus) b) isolierte Menge Rohprodukt nach Extraktion mit n-Heptan, wiederum bezogen auf einen Zyklus c) Ausbeute an reinem Produkt nach chromatographischer Reinigung, d) Die Menge an Extraktionsmittel (n-Heptan) betrug jeweils 2x10 mL, e) Zugabe von DMSO.

Wie man der letzten Spalte von Tabelle 3-14 entnehmen kann, lassen sich mit dem verwendeten Katalysator TON von über 900 erreichen. Würde man versuchen, die selbe TON in einer einzelnen Reaktion zu verwirklichen, so entspräche dies einer Katalysatorkonzentration von nur 0.11 mol % Pd. Für eine Sonogashira-Kupplung im millimolaren Maßstab liegen die typischen Katalysatorkonzentrationen im Bereich von 1-5 mol % Pd.⁸⁶ Dies verdeutlicht noch einmal die Leistungsfähigkeit des verwendeten Katalysators.

Eine weitere Gemeinsamkeit sämtlicher aufgenommenen Reaktionsprofile ist das Erreichen eines nahezu konstanten Wertes der Phasenausbeute ab dem dritten bzw. vierten Zyklus. Auch hier kann ein Effekt des gebildeten Ammoniumsalzes $\text{H}_2\text{N}^i\text{Pr}_2^+\text{Br}^-$ als Auslöser angenommen werden.

Die nahezu konstanten Phasenausbeuten ab dem dritten oder vierten Zyklus gehen stets mit der Bildung eines Niederschlages von $\text{H}_2\text{N}^i\text{Pr}_2^+\text{Br}^-$ bei Raumtemperatur einher. Da vor der Extraktion des Rohproduktes die Reaktion stets auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, kann man davon ausgehen, dass ab diesem Punkt das jeweilige Produkt aus einer gesättigten Lösung von $\text{H}_2\text{N}^i\text{Pr}_2^+\text{Br}^-$ in DMSO extrahiert wird. Aufgrund dieses Sättigungsphänomens ergeben sich praktisch konstante Bedingungen während der nachfolgenden Produktextraktionen, wodurch die nahezu gleichbleibenden Phasenausbeuten erklärt werden können.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der polymerfixierte Katalysator auf Basis von **26** eine effektive Sonogashira-Kupplung aktivierter und deaktivierter Arylbromide über mindestens elf Zyklen mit hohen TON im Bereich von 900 ermöglicht.

Die Probleme bei der Reaktionsführung über eine große Anzahl von Katalysezyklen sind hauptsächlich mit der unvermeidlichen Bildung des Nebenproduktes $\text{H}_2\text{N}^i\text{Pr}_2^+\text{Br}^-$ verknüpft. Die Gesamtausbeuten liegen nur wenig unter denen, die bei Reaktionen über fünf katalytische Zyklen erhalten werden. Durch eine regelmäßige Entfernung des gebildeten $\text{H}_2\text{N}^i\text{Pr}_2^+\text{Br}^-$ erscheint eine weitere Verbesserung der Gesamtausbeuten bei der Kupplung über zehn oder mehr Zyklen durchaus realistisch.

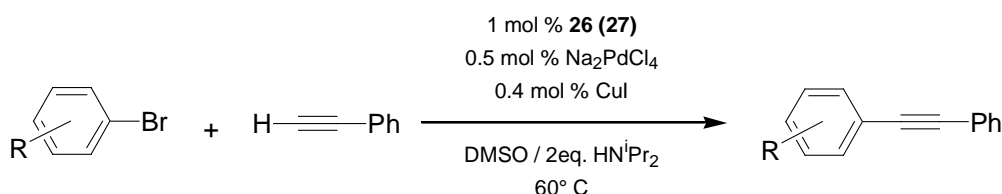
3.20.2 Minimale effektive Katalysatorkonzentration

Das Ziel der folgenden Untersuchungen bestand in der Bestimmung der minimalen Pd-Konzentration, mit der noch eine effektive Wiederverwendung des Katalysators über fünf Reaktionszyklen ohne eine starke Verringerung der Gesamtausbeute möglich ist.

Anhand der Ergebnisse aus Kapitel 3.17 erschien es sinnvoll, die Untersuchungen mit einer Pd-Konzentration von 0.5 mol % zu beginnen, da bei einer Konzentration von 0.25 mol % Pd schon im ersten Reaktionszyklus die Reaktionszeit für das deaktivierte 4-Bromanisol über 24 h lag.

Wie in den Untersuchungen der letzten Abschnitte wurde auf die drei Umsetzungen zwischen 4-Bromacetophenon, Brombenzol bzw. 4-Bromanisol und der Kupplungskomponente Phenylacetylen zurückgegriffen.

Schema 3-53



Die Resultate dieser Untersuchungen sind in Tabelle 3-15 zusammengefasst.

Tabelle 3-15 Extraktive,^{d)} zweiphasige Sonogashira-Kupplung mit 0.5 mol % Pd

Ligand	R	Zeit (h)	1 ^{a)} (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	Rest ^{b)} (%)	Gesamt (%) ^{c)}	Vergleich (%) ^{e)}
26	4-CH ₃ CO	1	46	83	96	104	115	45	92	94
27	4-CH ₃ CO	1.5	41	69	95	110	124	69	93	96
26	H	3	82	91	105	104	109	13	86	94
27	H	2.5	76	88	102	101	99	8	83	91
26	4-CH ₃ O	6	63	87	97	103	110	56	89	94
27	4-CH ₃ O	6	58	84	92	99	108	49	85	84

a) isolierte Menge Rohprodukt in der unpolaren Produktphase (= „Phasenausbeute“, die %-Zahl bezieht sich jeweils auf die Ausbeute eines Zyklus) b) isolierte Menge Rohprodukt nach Extraktion mit n-Heptan, wiederum bezogen auf einen Zyklus c) Ausbeute an reinem Produkt nach chromatographischer Reinigung, d) Die Menge an Extraktionsmittel (n-Heptan) betrug jeweils 2x10 mL, e) Ausbeuten aus Kapitel 3.17 und 3.19 (mit 1 mol % Pd).

Wie man Tabelle 3-15 entnehmen kann, gelingt auch mit einer Pd-Konzentration von 0.5 mol % eine erfolgreiche Zweiphasenkatalyse über fünf Zyklen. Die erzielten Gesamtausbeuten sind dabei nur unwesentlich niedriger als die in Kapitel 3.17 und 3.19 mit 1 mol % Pd erhaltenen Ausbeuten.

Diese Resultate zeigen, dass eine weitere Absenkung der Pd-Konzentration selbst im millimolaren Maßstab auf 0.5 mol % durchaus möglich ist, wobei sich eher die Frage stellt, ob die Verlängerung der Reaktionszeit schwerer wiegt als die Verringerung der Katalysatorkonzentration.

Eine weitere Absenkung der Pd-Konzentration auf 0.25 mol % erschien aufgrund der Kenntnisse aus den vorigen Untersuchungen nicht sinnvoll und wurde deshalb auch nicht durchgeführt.

3.20.3 Kinetische Daten der Zweiphasenkatalyse; TOF-Messungen

Eine wichtige Größe, die als Maß für die Effektivität eines Katalysators verwendet wird, ist die sogenannte Turn Over Frequency TOF.

Die Größe der Turn Over Frequency beschreibt die Anzahl der durchschnittlich von einem Katalysatormolekül durchlaufenen katalytischen Zyklen pro Zeiteinheit. Wie sich an der Einheit der TOF (h^{-1}) erkennen lässt, ist sie zumindest formal von der Konzentration des Katalysators unabhängig und ermöglicht deshalb einen direkten Vergleich der Leistungsfähigkeit verschiedener Katalysatorsysteme.

In Bezug auf die Wiederverwendbarkeit eines Katalysators in der Zweiphasenkatalyse kommt der Bestimmung der TOF eine weitere Bedeutung zu, da sie als Maß für die Stabilität des Katalysators benutzt werden kann.¹⁰⁸ Ein wiederverwendbarer Katalysator sollte im idealisierten Fall eine konstante TOF über alle Reaktionszyklen besitzen.

Das Vorliegen konstanter Umsätze für alle Zyklen ist dabei nicht unbedingt ein geeignetes Kriterium für eine gleichbleibende Aktivität des Katalysators. Zwar lässt sich anhand der nach Ende eines Reaktionszyklus erhaltenen Umsätze formal eine TOF berechnen, jedoch zeigen die folgenden Überlegungen, dass diese Vorgehensweise nicht ausreichend ist, um detaillierte Aussagen über die Entwicklung der TOF zu machen.

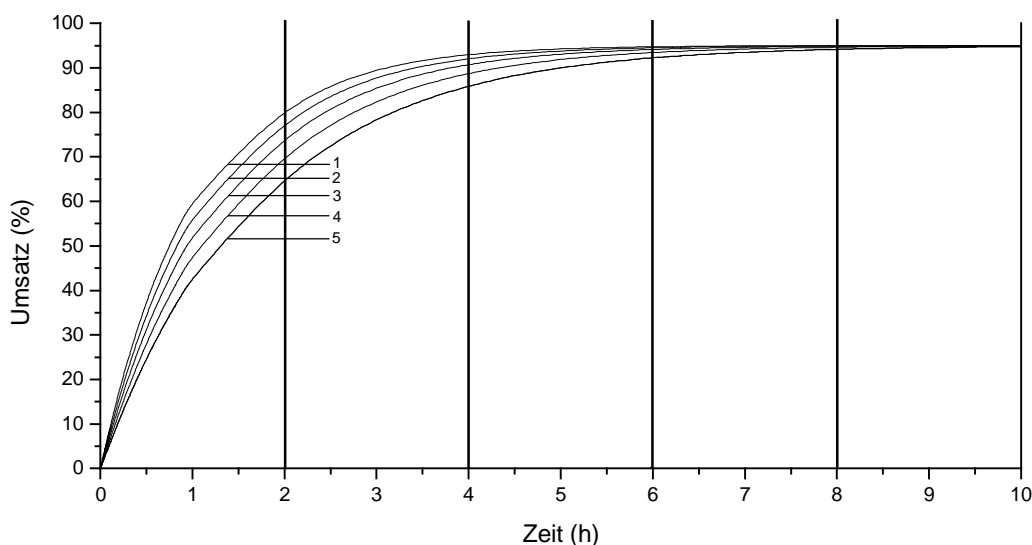
Der typische Verlauf einer katalytischen Reaktion umfasst – in einigen Fällen nach einer Induktionsperiode – zunächst einen Bereich mit nahezu konstanter Reaktionsgeschwindigkeit.

In diesem Bereich ist die jeweilige Konzentration der Edukte noch sehr hoch gegenüber der Katalysatorkonzentration. Dadurch kann man davon ausgehen, dass jedes Katalysatormolekül nach dem Durchlaufen eines Katalysezyklus praktisch sofort mit neuem Substrat versorgt wird und somit nur die Konzentration des Katalysators die Reaktionsgeschwindigkeit determiniert. Anschließend verarmt die Reaktionslösung immer stärker an den Edukten und die Geschwindigkeit der Umsetzung nimmt ab, da nun Leerlaufzeiten für den Katalysator auftreten. Gegen Ende der Katalyse befinden sich in der Reaktionslösung nur noch so wenig Edukte, dass die Umsetzung nahezu zum Erliegen kommt. An diesem Punkt liegt der Katalysator praktisch nur noch im unbeladenen Zustand vor.

Wie man also sieht, ist die TOF stark vom Umsatz abhängig. Daraus ergibt sich nun die Frage, wie man die TOF einer katalytischen Reaktion, die mehrfach wiederholt wird, als Maß für die Stabilität des Katalysators verwenden kann. Entscheidend für die Aussagekraft der erhaltenen Messdaten ist die Kenntnis des richtigen Umsatzbereiches der Reaktion für die Bestimmung der TOF über alle Zyklen. Die folgende Grafik soll dies anhand eines stark vereinfachten Beispiels verdeutlichen. Grafik 3-2 zeigt den simulierten Verlauf einer Multizyklus-katalyse, bei der von folgenden Parametern ausgegangen wurde.

- Es wurden insgesamt fünf Reaktionszyklen durchgeführt.
- Alle Reaktionen liefen über 10 h, die jeweilige Ausbeute betrug 95 %.
- Nach jedem Zyklus sinkt die Aktivität des Katalysators um 10 %, z. B. ausgelöst durch teilweise Zersetzung des Katalysators.

Grafik 3-2 Umsatz-Zeit-Kurven für fünf katalytische Zyklen bei 10 % Aktivitätsverlust pro Zyklus



Die vertikalen Linien in Grafik 3-2 sollen dem Betrachter als Orientierungshilfe dienen, um die folgenden Überlegungen zu unterstreichen. Vergleicht man die Umsätze der aufeinanderfolgenden Zyklen an den eingezeichneten Hilfslinien bei 2, 4, 6, 8 und 10 h, so erkennt man, dass die Differenz in den Umsatz-Zeit-Kurven aufeinanderfolgender Zyklen um so deutlicher zu Tage tritt, je unvollständiger der Umsatz ist. Während der Verlust an katalytischer Aktivität in aufeinanderfolgenden Zyklen bei kurzen Reaktionszeiten deutlich sichtbar ist, werden diese Unterschiede

immer geringer, je länger die Umsetzung andauert, bis sie bei sehr langen Laufzeiten der Reaktion nahezu vollständig verschwinden.

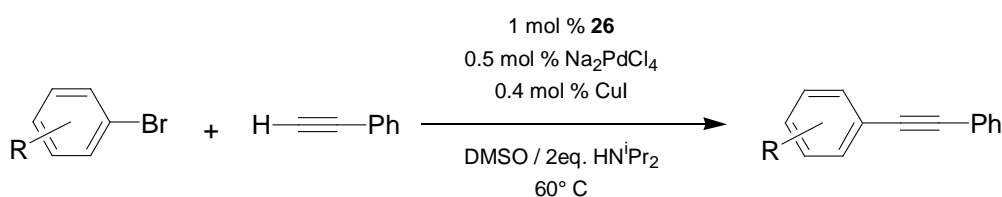
Daraus folgt, dass eine Bestimmung der TOF als Maß der Katalysatorstabilität über mehrere Reaktionszyklen bei möglichst niedrigem Umsatz erfolgen sollte, damit die erhaltenen Ergebnisse die wirkliche Entwicklung der katalytischen Aktivität wiedergeben.

Aufgrund dieser Überlegungen sollte die folgende Vorgehensweise angewendet werden, um die Entwicklung der TOF des Sonogashira-Zweiphasenkatalysators über fünf Zyklen zu verfolgen.

- Start einer Umsetzung mit einer Katalysatorkonzentration von 0.5 mol % Pd.
- Entnahme einer Probe bei unvollständigem Umsatz und Bestimmung des Umsatzes mittels GC.
- Weiterführen des Reaktionszyklus zu vollständigem Umsatz.
- Start eines neuen Reaktionszyklus und Probenentnahme zum selben Zeitpunkt wie im vorigen Zyklus mit anschließender Umsatzbestimmung, usw.

Es wurde wie in den vorigen Untersuchungen auf die Kupplung von Phenylacetylen mit 4-Bromacetophenon, Brombenzol bzw. 4-Bromanisol zurückgegriffen.

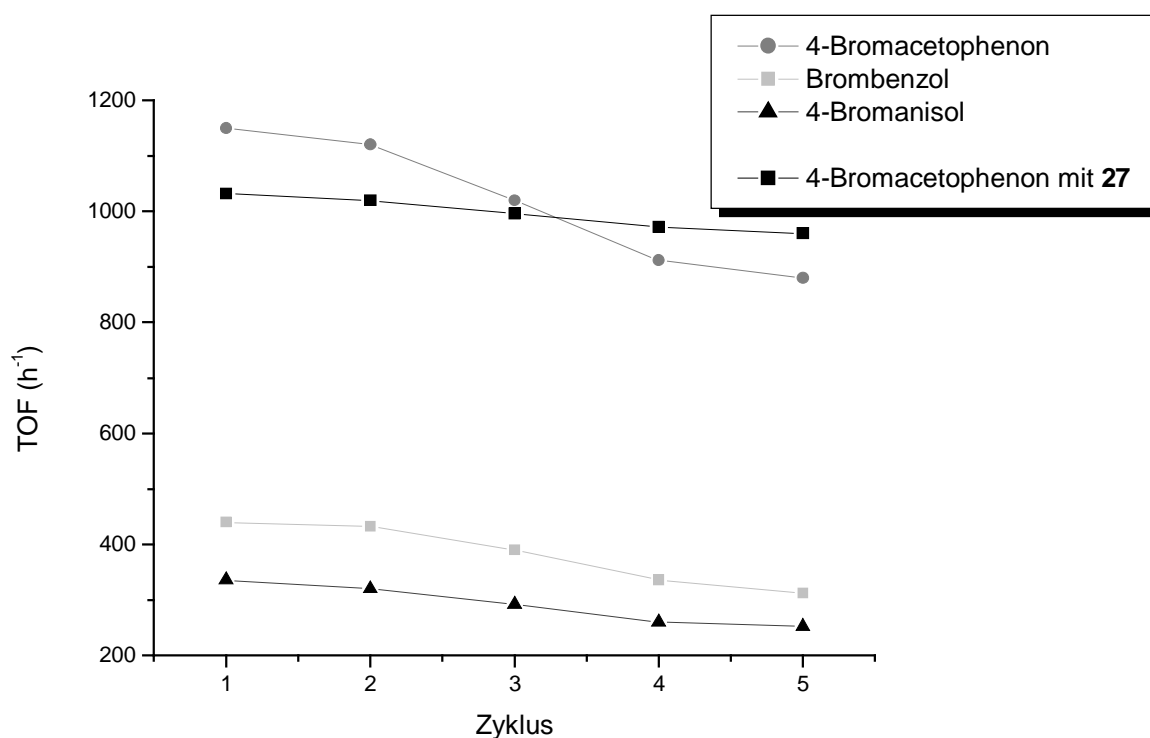
Schema 3-54



Zur Bestimmung des jeweiligen Zeitpunkts der Probenentnahme wurde in einem Testlauf zunächst mit Hilfe der Gaschromatographie ein Reaktionsprofil für die drei Reaktionen erstellt. Hierzu erfolgte im Abstand von jeweils 5 min die Entnahme einer Probe und eine Umsatzbestimmung mittels GC. Als Resultat dieser Voruntersuchungen wurden die Zeitpunkte für die Probenentnahmen auf 10 min (R = 4-CH₃CO), 20 min (R = H) und 30 min (R = CH₃O) festgelegt.

Im Anschluss an diese Voruntersuchungen erfolgte die TOF-Bestimmung der zweiphasigen Sonogashira-Kupplungen über fünf katalytische Zyklen. Die Ergebnisse dieser Experimente sind in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

Grafik 3-3 Entwicklung der TOF über fünf katalytische Zyklen (Zahlenwerte in Tabelle 3-16)



Wie man Grafik 3-3 entnehmen kann, findet bei allen drei durchgeführten Reaktionen ein geringer, aber stetiger Abbau der TOF im Verlauf der fünf Reaktionszyklen statt. Die Abnahme der TOF beträgt im Mittel etwa 5–8 % pro Reaktionszyklus. Diese Einbuße an katalytischer Aktivität liegt durchaus in einem akzeptablen Bereich, wenn man z. B. die Empfindlichkeit von Pd^0 -Phosphinkomplexen gegenüber Luftsauerstoff bedenkt.

Ein weiterer Effekt, der die Aktivität des Katalysators negativ beeinflussen könnte, besteht in der ständigen Veränderung der Polarität des Reaktionsmediums durch Salz-bildung. Ob dieser Effekt eine Rolle bei den obigen Experimenten spielt, kann durch diese

Tabelle 3-16 TOF über 5 Zyklen (h^{-1})

R	4-CH ₃ CO	H	4-CH ₃ O	4-CH ₃ CO (27)
1	1150	440	336	1032
2	1120	432	320	1020
3	1020	390	292	996
4	912	336	260	972
5	880	312	252	960

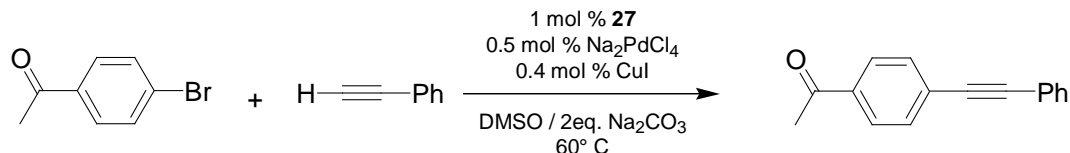
einfachen Untersuchungen natürlich nicht exakt ermittelt werden, jedoch erscheint diese Vermutung aufgrund der in Abschnitt 3.20.1 gemachten Beobachtungen plausibel. Betrachtet man den Verlauf der TOF, so fällt auf, dass die Abnahme zwischen dem dritten und vierten Reaktionszyklus in allen drei Testreaktionen am größten ist und der relative Aktivitätsverlust nach dem vierten Zyklus wieder geringer wird. Wie in Abschnitt 3.20.1 dargelegt, lag unter den gewählten Reaktionsbedingungen der Punkt, ab dem durch Salzbildung eine gesättigten Lösung von $\text{H}_2\text{N}^+\text{Pr}_2 \text{ Br}^-$ vorliegt, jeweils im dritten oder vierten Zyklus. Diese Veränderung der Zusammensetzung des Reaktionsmediums geht also interessanterweise mit dem Verlauf der TOF-Abnahme einher. Da im Anschluss eine gesättigte Lösung des Ammoniumsalzes in DMSO vorliegt, sind die Reaktionsbedingungen in der Folgezeit nahezu konstant bezüglich der Salzkonzentration, wodurch die Abnahme der TOF im Anschluss deutlich niedriger ausfällt. Dies ist zwar kein direkter Beweis der oben geäußerten Vermutung, sie erscheint jedoch plausibel, da in allen drei untersuchten Reaktionen ein identisches Verhalten beobachtet werden konnte. Die gemessenen Absolutwerte der TOF spiegeln die unterschiedliche Reaktivität der verwendeten Substrate wider. Das elektronenarme 4-Bromacetophenon wird rund dreimal schneller umgesetzt als das elektronenreiche Substrat 4-Bromanisol, während Brombenzol mit einer Reaktionsgeschwindigkeit gekuppelt wird, die sich zwischen den beiden obigen Beispielen bewegt.

Die TOF liegen mit $300\text{--}1100 \text{ h}^{-1}$ in einem sehr hohen Bereich. Vergleicht man sie z. B. mit dem auf P^tBu_3 basierenden Katalysatorsystem von Fu et al.,⁹⁵ so bewegen sich dort die TOF im Bereich von $15\text{--}65 \text{ h}^{-1}$, wobei allerdings vermerkt werden sollte, dass ein direkter Vergleich der Werte nicht korrekt wäre, da letztere Umsetzungen bei Raumtemperatur durchgeführt wurden. Korrigiert man jedoch mit Hilfe der RGT-Regel,¹⁰⁹ so erhält man bei 60° C für den Katalysator von Fu TOF-Werte von $240\text{--}1040 \text{ h}^{-1}$, also durchaus vergleichbar mit den Zahlen des in dieser Arbeit entwickelten Katalysatorsystems.

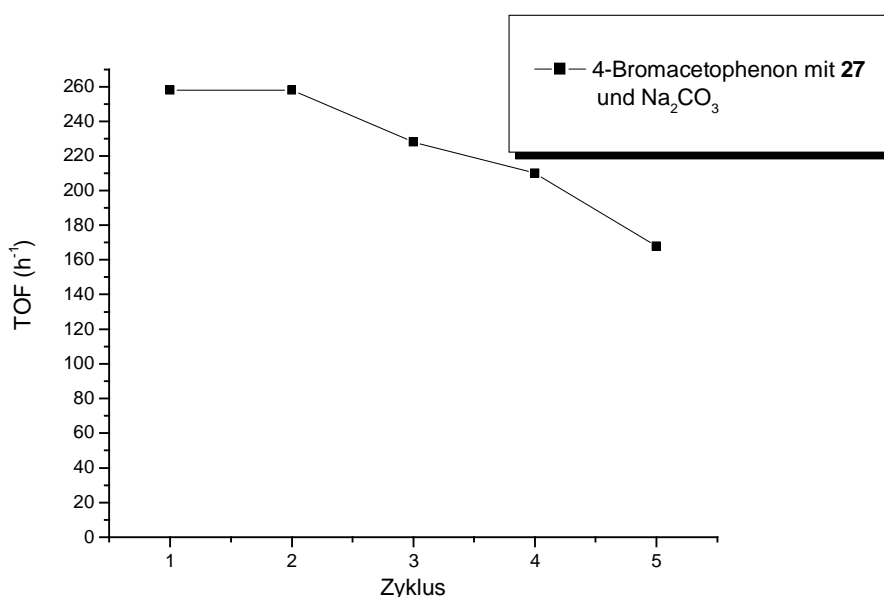
Wie aus Kapitel 3.19 hervorgeht, ermöglicht Phosphin **27**, zumindest für Reaktionen mit Phenylacetylen, eine alternative Reaktionsführung mit Na_2CO_3 als Base. Zwar werden unter diesen Bedingungen die Reaktionszeiten etwa um den Faktor drei bis vier verlängert, dennoch liefert der Katalysator gute Ausbeuten bei konstanten Reaktionszeiten über fünf Zyklen.

Es wurde - analog zum vorigen Abschnitt - eine TOF-Messung über fünf Zyklen mit der Substratkombination 4-Bromacetophenon/Phenylacetylen durchgeführt.

Schema 3-55



Grafik 3-4 Entwicklung der TOF über fünf katalytische Zyklen (Zahlenwerte in Tabelle 3-17)



Der Verlauf der TOF ähnelt den Ergebnissen, die mit HN^iPr_2 erhalten wurden. Die TOF nimmt über die fünf Reaktionszyklen stetig ab, die Abnahme beträgt insgesamt etwa 35 %. Das absolute Niveau liegt wie zu erwarten etwa um den Faktor 3.5 niedriger als bei den TOF-Messungen mit HN^iPr_2 . Dennoch ist die Verwendung von Na_2CO_3 als Base, zumindest bei der Kupplung

Tabelle 3-17

	TOF (h ⁻¹)
1	258
2	258
3	228
4	210
5	168

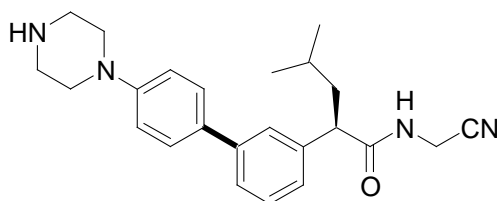
mit Phenylacetylen, eine interessante da preiswerte Alternative. Mit Hilfe dieser Untersuchungen konnte also zweifelsfrei gezeigt werden, dass es sich bei dem entwickelten Katalysatorsystem um ein hocheffektives Werkzeug für die Sonogashira-Kupplung unter Zweiphasenbedingungen handelt. Neben einer hohen Katalysatoraktivität und -selektivität eröffnet sich auch die Möglichkeit einer effektiven Wiederverwendung des Katalysators über mehrere Zyklen bei fast gleichbleibender TOF.

3.20.4 Untersuchungen zum Katalysatorleaching

Eine wichtige Eigenschaft, die in besonderem Maße entscheidend für die Qualität eines wiederverwendbaren Katalysatorsystems ist, liegt in der Fähigkeit des Katalysators praktisch vollständig von dem/den Produkt(en) abgetrennt werden zu können. Diese Eigenschaft besitzt nicht nur hinsichtlich der Wiedergewinnung des wertvollen Edelmetalls, sondern auch in Bezug auf die Vermeidung einer Kontaminierung des Reaktionsproduktes große Bedeutung. Gerade Pd steht in den letzten Jahren immer mehr im Mittelpunkt verschiedenster allergologischer Untersuchungen.¹¹⁰ Folgendes Beispiel soll noch einmal die Notwendigkeit einer effektiven Abtrennung des Palladiums vom Produkt verdeutlichen.

In einer Veröffentlichung von O`Shea et al.,¹¹¹ welche eine mehrstufige Darstellung eines Cathepsin K Inhibitors vorstellt, bestand einer der entscheidenden Schritte aus einer Suzuki-Kupplung (Schema 3-56).

Schema 3-56 Cathepsin K Inhibitor (die hervorgehobene Bindung wurde durch eine Suzuki-Kupplung geknüpft)



In ihrer Arbeit legten die Autoren einen besonderen Schwerpunkt auf die effektive Entfernung von Pd-Spuren aus dem Produkt, wobei verschiedenste aufwendige Extraktions- und Komplexierungsverfahren zum Einsatz kamen. Hier könnte eine effektive Zweiphasenkatalyse, die ja im Idealfall das Problem der Kontaminierung des Produktes mit Katalysatorspuren praktisch automatisch umgeht, möglicherweise zu einer deutlichen Reduzierung des Arbeits- und damit auch des Kostenaufwandes beitragen. Ein weiterer wichtiger Grund, weshalb bei einer effektiven Zweiphasenkatalyse nur geringes Leaching des Katalysators vorliegen sollte, liegt natürlich in einem zu vermeidenden Aktivitätsverlust durch ein Ausbluten des Katalysators in die Produktphase.

Es erschien also angebracht, die in dieser Arbeit verwendeten Katalysatorsysteme genauer auf das Leaching von Pd zu untersuchen.

Zwar zeigten ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen der Rohprodukte keine Anzeichen eines Leaching des Polymers in die Produktphase, jedoch ist diese Methode aus zwei Gründen nicht ausreichend.

Zum einen liegt die Nachweisgrenze für eine Verunreinigung im ^1H -NMR bei etwa 1-2 %, zum anderen beweist die Abwesenheit des bevorzugten Liganden für Pd im Rohprodukt nicht zwingend auch das Fehlen von Pd selbst, welches z. B. auch unkomplexiert oder als Pd-Schwarz in die Produktphase gelangen könnte.

Als am besten geeignete Untersuchungsmethode erschien die TRFA (Total-reflektions-Röntgen-Fluoreszenz-Analyse), da sie für das gestellte analytische Problem zwei große Vorteile besitzt. Die TRFA verfügt über eine hohe Empfindlichkeit für die Detektion schwerer Elemente, außerdem kann eine Analyse der Rohprodukte direkt und ohne vorherigen wässrigen Aufschluss der Probe erfolgen.

Wie in den vorigen Abschnitten erläutert, findet im Verlauf der fünf Reaktionszyklen einer zweiphasigen Sonogashira-Kupplung eine drastische Veränderung der Polarität und Viskosität des Reaktionsmediums durch die Bildung von $\text{H}_2\text{N}^i\text{Pr}_2^+\text{Br}^-$ statt. Aufgrund der unterschiedlichen Reaktionsbedingungen in den verschiedenen Zyklen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Stärke des Katalysator-Leachings im Verlauf der Katalysezyklen variiert. Deshalb wurden zur Messung des Pd-Gehaltes mittels TRFA jeweils Proben aus den Produktphasen aller fünf Reaktionszyklen entnommen.

Die Messung der Proben erfolgte in der Arbeitsgruppe von Prof. Ortner am Institut für Materialwissenschaften der TU Darmstadt.

In jeder der untersuchten Proben lag die enthaltene Pd-Menge unter der Nachweisgrenze, die bei etwa 100 ng Pd anzusiedeln ist. Außerdem konnte ebenfalls kein Cu detektiert werden. Rechnet man diese Ergebnisse anhand der bekannten Nachweisgrenzen um, so gelangt man zu dem Ergebnis, dass die Retention des Katalysators in der DMSO-Phase über 99.95 % liegt, also praktisch kein Leaching des Katalysators in die n-Heptanphase erfolgt.¹¹²

Es bleibt jedoch festzuhalten, dass während der Extraktion eine geringe Menge von DMSO in die Produktphase übergeht. Laut Literatur enthält eine gesättigte Lösung in n-Heptan etwa 1.1 % DMSO.¹⁰⁷ Dies würde einem Gesamtverlust von etwa 3 % pro Reaktionszyklus entsprechen, was jedoch kein gravierendes Problem darstellt.

3.21 Mechanistische Untersuchungen der Sonogashira-Kupplung mit ^{31}P -NMR-Spektroskopie

Trotz der weit verbreiteten Anwendung Pd-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen existieren erstaunlicherweise nur sehr wenige mechanistische Untersuchungen der jeweiligen Katalysezyklen. Das bekannteste Beispiel für eine detaillierte Untersuchung ist die Arbeit von Amatore und Jutand zur Heck-Mizoroki-Kupplung.¹¹³ Die Ergebnisse, welche hauptsächlich durch die Anwendung elektrochemischer Methoden erhalten wurden, zeigen ein vom bisher angenommenen Reaktionsmechanismus verschiedenes Bild. Ebenfalls auffällig ist die Tatsache, dass praktisch sämtliche reaktionsmechanistischen Untersuchungen an Aryliodiden durchgeführt wurden. In Anbetracht dessen ist es wiederum nicht verwunderlich, dass in den meisten Publikationen zur Sonogashira-Kupplung immer noch der klassische, von Sonogashira selbst in der Originalliteratur⁸⁵ formulierte Mechanismus, erwähnt wird. Es erschien deshalb angebracht, einige Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus der Sonogashira-Kupplung mit den in dieser Arbeit entwickelten Katalysatorsystemen durchzuführen.

Hierfür bot sich die ^{31}P -NMR-Spektroskopie als einfach anzuwendende, aber sehr leistungsfähige Methode an. Ziel der folgenden Untersuchungen war es, Informationen über den Mechanismus der Katalyse, insbesondere der Initiierungsschritte zu gewinnen. Dabei sollten vor allem die folgenden Fragen beantwortet werden.

- Wie viele Phosphin-Liganden koordinieren an das Pd(II)- bzw. Pd(0)-Zentrum?
- Durch welche Komponente(n) findet die Reduktion von Pd(II) zu Pd(0) statt?
- Können in der Reaktionslösung möglicherweise Cu(I)-Phosphin-Komplexe nachgewiesen werden?

Dabei sollten die spektroskopischen Untersuchungen unter ähnlichen Bedingungen wie die Zweiphasenkatalysen erfolgen.

Um diese Anforderung zu erfüllen, wurde wie folgt vorgegangen.

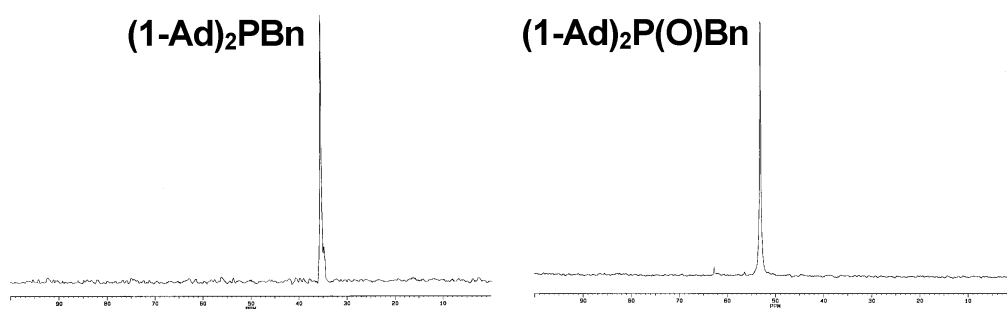
In Voruntersuchungen wurden zunächst die ^{31}P -NMR-Verschiebungen von $(1\text{-Ad})_2\text{PBn}$ und $(1\text{-Ad})_2\text{P(O)Bn}$ in d_6 -DMSO ermittelt, welches anhand der sehr guten Ergebnisse der vorigen Abschnitten als Reaktionsmedium für die ^{31}P -NMR-spektroskopischen Untersuchungen ausgewählt wurde.

Anschließend wurden die verschiedenen Komponenten der Katalysatormischung (Na_2PdCl_4 , CuI , 4-Bromacetophenon und Phenylacetylen) nacheinander einzeln zu einer Lösung des Phosphins in d_6 -DMSO zugegeben und ^{31}P -NMR-spektroskopisch untersucht, wobei die Reihenfolge der Zugabe variiert wurde.

3.21.1 Voruntersuchungen

Es wurde eine Lösung von $(1\text{-Ad})_2\text{PBn}\cdot\text{HBr}$ in d_6 -DMSO hergestellt und ein ^{31}P -NMR gemessen ($\delta = 39.9$ ppm). Anschließende Zugabe von 1.2 Äquivalenten HN^iPr_2 führten zur quantitativen Bildung des freien Phosphins $(1\text{-Ad})_2\text{PBn}$ ($\delta = 35.5$ ppm). Nach Zugabe von zwei Äquivalenten H_2O_2 wurde quantitativ das Phosphinoxid $(1\text{-Ad})_2\text{P(O)Bn}$ ($\delta = 53.1$ ppm) erhalten.

Spektrum 1

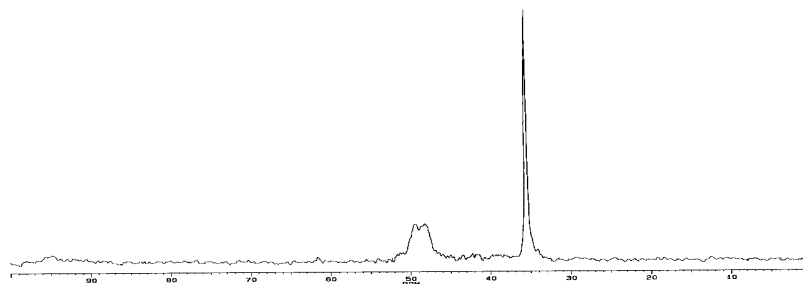


3.21.2 Variation 1

Die Katalysatorkonzentration betrug 5 mol % Pd, 4 mol % Cu und 10 mol % $(1\text{-Ad})_2\text{PBn}$. Die Messungen erfolgten in d_6 -DMSO, dem zwei Äquivalente Diisopropylamin bezüglich der eingesetzten Menge an Phenylacetylen zugesetzt wurden. Reihenfolge der Zugaben: $(1\text{-Ad})_2\text{PBn} \rightarrow \text{Na}_2\text{PdCl}_4 \rightarrow \text{CuI} \rightarrow \text{ArBr} \rightarrow \text{PhCCH} \rightarrow 1 \text{ h } 60^\circ \text{C}$.

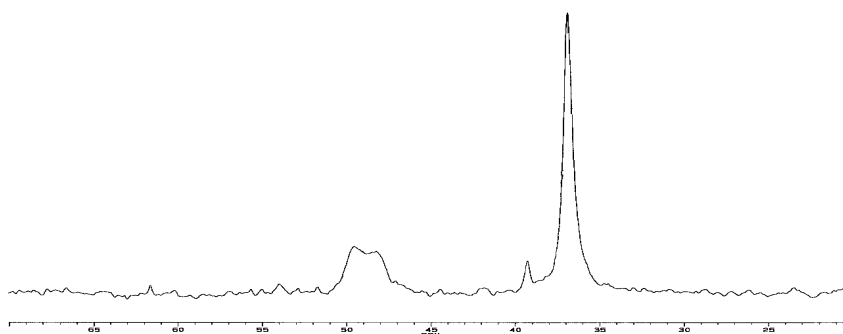
Nach der Zugabe von Na_2PdCl_4 wurde eine hellgelbe Lösung erhalten. Im ^{31}P -NMR konnten zwei Signale im Verhältnis 1:1 beobachtet werden. Neben dem Signal des freien Phosphins bei 35.5 ppm erscheint ein weiteres, relativ breites Signal bei etwa 48 ppm.

Spektrum 2: 1.0 (1-Ad) $_2$ PBn + 0.5 Na $_2$ PdCl $_4$



Diese Beobachtung lässt zwei Schlussfolgerungen zu. Zum einen koordiniert nur ein Phosphin an das Palladiumzentrum, zum anderen zeigt die Abwesenheit $(1\text{-Ad})_2\text{P}(\text{O})\text{Bn}$, dass keine Reduktion zu Pd^0 durch den Phosphorliganden stattfindet. Allerdings kann keine Aussage über die Oxidationsstufe des Pd im gebildeten Phosphinkomplex gemacht werden. Nach Zugabe CuI erhält man eine orangefarbene Lösung, es treten jedoch keine signifikanten Veränderungen des ^{31}P -NMR-Spektrums auf.

Spektrum 3: 1.0 (1-Ad) $_2$ PBn + 0.5 Na $_2$ PdCl $_4$ + 0.4 CuI

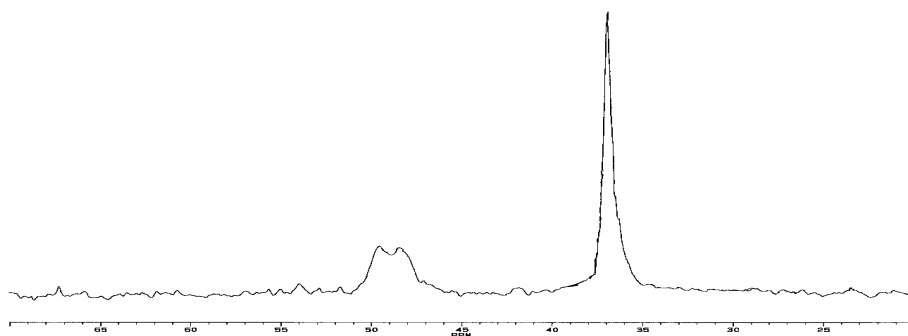


Dies spricht gegen die Bildung stabiler Komplexe von $(1\text{-Ad})_2\text{PBn}$ mit Cu(I)-Halogeniden. In Lösung liegt weiterhin ein 1:1 Gemisch aus freiem Phosphin und einem Pd-Phosphin-Komplex vor; eine interessante Beobachtung, wenn man bedenkt, dass eine erfolgreiche Katalyse die Verwendung von *zwei* Äquivalenten

Phosphin bezüglich der eingesetzten Menge an Pd erfordert. Damit bleibt die Rolle des zweiten Äquivalents (1-Ad)₂PBn vorerst unklar.

Im Anschluss sollte nun die Frage geklärt werden, ob es sich bei dem gebildeten Pd-Komplex um eine Pd^{II}- oder um eine Pd⁰-Verbindung handelt. Hierzu wurde 4-Bromacetophenon hinzugefügt und für 5 min auf 60° C erwärmt.

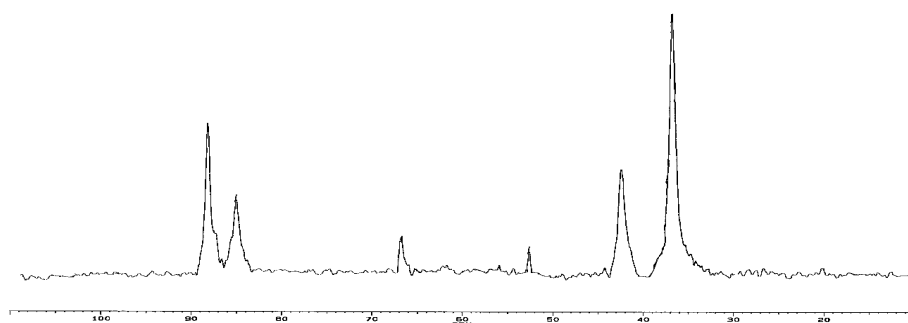
Spektrum 4: 1.0 (1-Ad)₂PBn + 0.5 Na₂PdCl₄ + 0.4 CuI + 10 4-BAP



Wie der obigen Abbildung zu entnehmen ist, tritt keine nennenswerte Veränderung gegenüber Spektrum 3 auf. Dies deutet auf das Vorliegen einer Pd^{II}-Spezies hin, da unter den gegebenen Bedingungen eine Pd⁰-Spezies in die Ar-Br-Bindung insertieren würde. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass keine Reduktion zu Pd⁰ durch das Lösungsmittel, die Base beziehungsweise den Phosphin-Liganden erfolgt.

Abschließend wurde Phenylacetylen zugegeben. Sofort konnte ein Farbumschlag nach dunkelrot beobachtet werden.

Spektrum 5: 1.0 (1-Ad)₂PBn + 0.5 Na₂PdCl₄ + 0.4 CuI + 10 4-BAP + 11 PhCCH

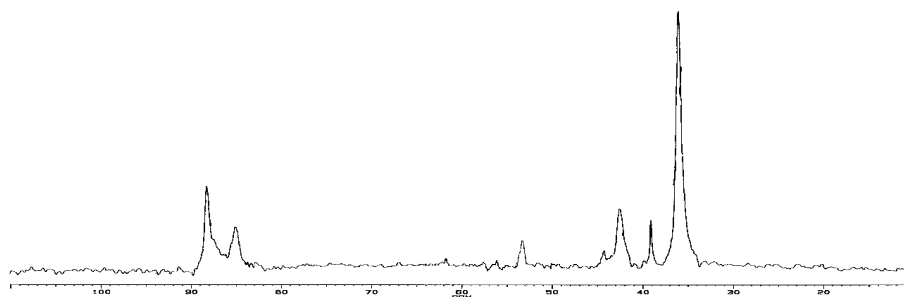


Trotz der großen Anzahl an Signalen, können einige Aussagen gemacht werden.

- Das breite Signal bei 48 ppm ist vollständig verschwunden. Daraus können zwei Schlussfolgerungen gezogen werden. Mit großer Wahrscheinlichkeit handelt es sich bei dem Signal bei 48 ppm um einen (solvatisierten) Palladium^{II}-Monophosphin-Komplex $(R_3P)_1Pd^{II}L_n$. Die große Verbreiterung des Signals kann durch mehrere Faktoren verursacht werden, z. B. durch die reversible Koordination verschiedener Halogenid-Ionen (In der Reaktionslösung liegen sowohl Cl^- , Br^- als auch I^- vor.) oder einem weiteren, dynamischen Prozeß, der einen schnellen Austausch von Solvensmolekülen beinhaltet.
- Zur Erzeugung von Pd^0 aus der Pd^{II} -Vorstufe scheint einzig und allein das Acetylen zu dienen.
- Nach Zugabe des Acetylens zur Katalysatorvorstufe befindet sich noch immer eine beträchtliche Menge an freiem Phosphin in Lösung.
- Außerdem ist zu erwähnen, dass während des ganzen Reaktionszyklus keine nennenswerte Menge des Phosphinoxids zu detektieren ist.

Nach Erhitzen der Reaktionsmischung für 1 h auf 60° C wurde das folgende ³¹P-NMR-Spektrum erhalten.

Spektrum 6: 1.0 (1-Ad)₂PBn + 0.5 Na₂PdCl₄ + 0.4 CuI + 10 4-BAP + 11 PhCCH, 1 h / 60° C



Das ³¹P-NMR-Spektrum nach 1 h zeigt nahezu keine Veränderungen gegenüber dem zu Beginn der Reaktion aufgenommenen Spektrum 5.

Eine abschließende Messung des ¹H-NMR ergab einen Umsatz von > 95 %. Daraus kann man schließen, dass der Katalysator keinen definierten „Ruhezustand“ besitzt.

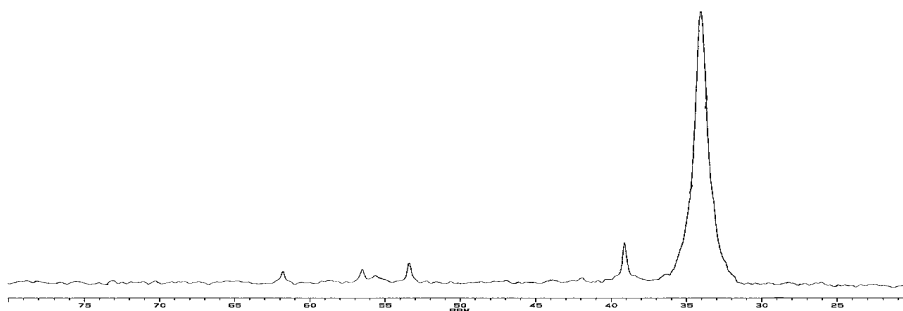
3.21.3 Variation 2

Die Katalysatorkonzentration betrug 5 mol % Pd, 4 mol % Cu und 10 mol % (1-Ad)₂PBn. Die Messungen erfolgten wiederum in d₆-DMSO, dem zwei Äquivalente Diisopropylamin bezüglich der eingesetzten Menge an Phenylacetylen zugesetzt wurden. Reihenfolge der Zugaben: (1-Ad)₂PBn → CuI → Na₂PdCl₄ → PhCCH → ArBr → 1 h 60° C.

Die zweite Variation sollte vor allem klären, ob in Lösung Cu(I)-Komplexe mit dem Liganden (1-Ad)₂PBn gebildet werden .

Nach Zugabe von CuI zu (1-Ad)₂PBn wurde eine blassgelbe Lösung erhalten. Es konnte nur eine sehr geringfügige Veränderung des ³¹P-NMR Spektrums gegenüber dem des freien (1-Ad)₂PBn beobachtet werden.

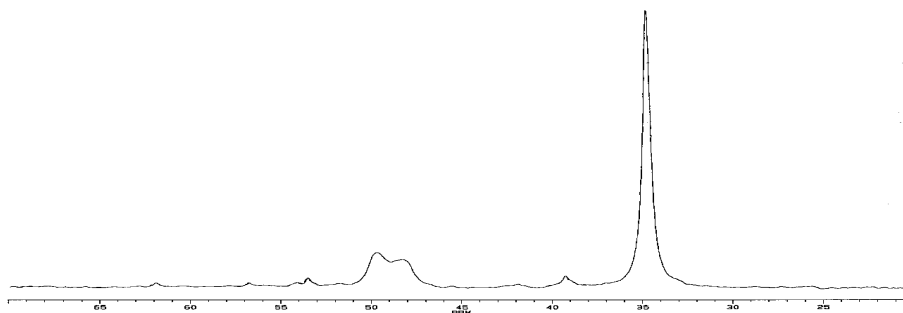
Spektrum 7: 1.0 (1-Ad)₂PBn + 0.4 CuI



Es kann also festgehalten werden, dass CuI mit (1-Ad)₂PBn in DMSO keine stabilen Komplexe bildet. Diese Tatsache ist deshalb bemerkenswert, weil Arbeiten in unserer Gruppe zeigten, dass CuI/(1-Ad)₂PBn als recht effektiver Katalysator für die Pd-freie Kupplung von Aryliodiden und aktivierten Arylbromiden mit Phenylacetylen verwendet werden kann.¹¹⁴

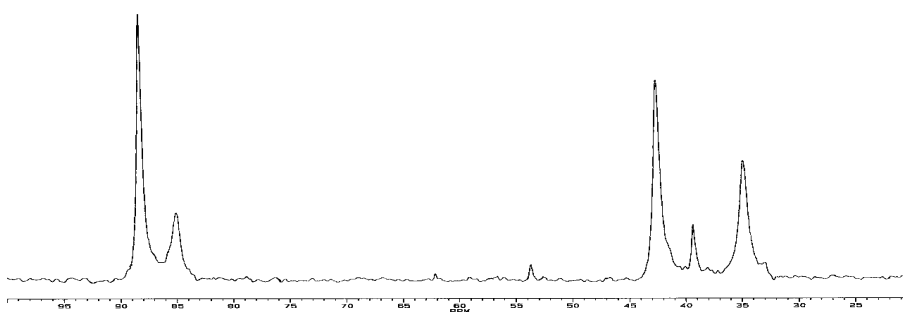
Nach anschließender Zugabe von Na_2PdCl_4 wurde wie bei Variation 1 eine orangefarbene Lösung erhalten, die ein praktisch identisches ^{31}P -NMR zu Spektrum 3 liefert. Es liegt also wiederum ein 1:1 Gemisch aus freiem Phosphin und einem Monophosphin-Palladium(II)-Komplex vor.

Spektrum 8: 1.0 (1-Ad)PBn + 0.4 CuI + 0.5 Na_2PdCl_4



Im Gegensatz zur ersten Variation wurde im Anschluss Phenylacetylen zugegeben. Wie in Variation 1 nachgewiesen, führt die Zugabe des Alkyls zur Reduktion zu Pd^0 . Es bestand nun die Hoffnung durch Vergleich mit den Spektren der ersten Variation möglicherweise die chemischen Verschiebungen der Palladiumspezies zu erhalten, die nach Insertion in die ArBr -Bindung entsteht.

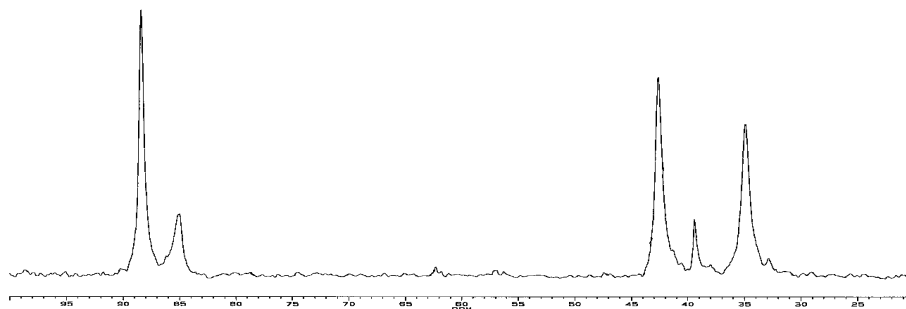
Spektrum 9: 1 (1-Ad)PBn + 0.5 Na_2PdCl_4 + 0.4 CuI + 11 PhCCH



Aus einem Vergleich mit Spektrum 5 sieht man, dass trotz des Fehlers einer Reaktionskomponente nahezu identische ^{31}P -NMR-Spektren vorliegen, lediglich die Integralverhältnisse der einzelnen Signale untereinander sind etwas verschieden, aber es werden im Rahmen der Messgenauigkeit exakt die selben Signale detektiert.

Nun wurde 4-Bromacetophenon hinzugegeben und nach 1 h bei 60° C das folgende ^{31}P -NMR-Spektrum gemessen, welches nahezu identisch mit dem vorherigen Spektrum 9 war.

Spektrum 10 1 (1-Ad)PBn + 0.4 CuI + 0.5 Na_2PdCl_4 + 11 PhCCH + 10 4-BAP (nach 1 h bei 60° C)



Wiederum konnte keine Veränderung gegenüber dem Beginn der Reaktion gefunden werden. Durch Aufnahme eines ^1H -NMR wurde ein Umsatz von > 95 % ermittelt.

3.21.4 Fazit

Durch die Untersuchungen des auf $(1\text{-Ad})_2\text{PBn}$ basierenden Katalysators mittels ^{31}P -NMR konnte gezeigt werden, dass vor der Reduktion zu Pd^0 ausschließlich *ein* Phosphin-Ligand an das Pd^{II} -Zentrum koordiniert. Das stark verbreiterte Signal der komplexen Pd^{II} -Spezies weist auf eine relativ hohe Dynamik des Systems in Lösung hin, wobei sowohl ein Ligandenaustausch am Metallzentrum als auch eine schnelle Komplexierung/Dekomplexierung des Phosphines in Betracht zu ziehen sind. Die Reduktion zu Pd^0 erfolgt eindeutig durch Zugabe des Acetylens und nicht durch das zweite Äquivalent Phosphin oder HN^iPr_2 . Es gibt außerdem keinen definierten Ruhezustand des Katalysators, nach beendeter Sonogashira-Kupplung bleibt der selbe Zustand erhalten wie zu Beginn der Reaktion. Die Komplexierung des Cu(I) -Ions durch $(1\text{-Ad})_2\text{PBn}$ spielt eine untergeordnete Rolle. Weitere Untersuchungen mit verschiedenen P-Liganden werden in nächster Zeit in unserer Arbeitsgruppe erfolgen, um zusätzliche Informationen über den Ablauf der Katalyse mit sterisch anspruchsvollen Phosphinliganden zu erhalten.

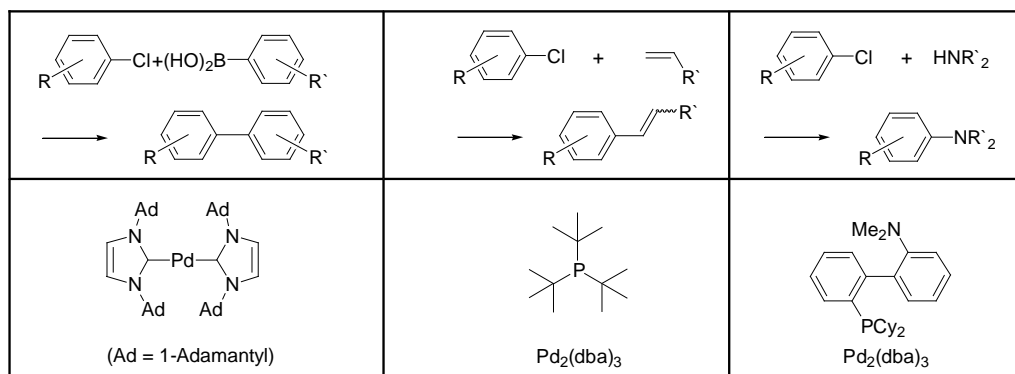
4 Sonogashira-Kupplung von Arylchloriden

4.1 Einleitung

Arylchloride stellen aufgrund ihres niedrigen Preises und ihrer breiten Verfügbarkeit die attraktivsten Edukte für Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen dar.

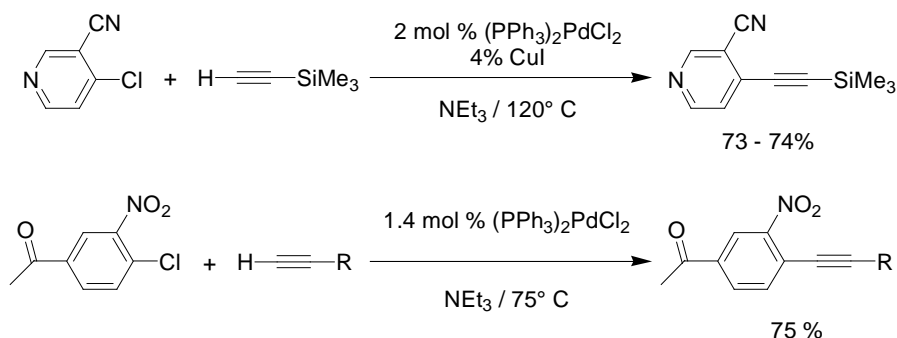
Allerdings erweisen sie sich wegen der sehr hohen Bindungsenergie ($\text{ArCl} = 96 \text{ kcal/mol}$ im Vergleich zu $\text{ArBr} = 81 \text{ kcal/mol}$ und $\text{ArI} = 65 \text{ kcal/mol}$)⁶⁵ als ausgesprochen schwer zu aktivierende Substrate, da die Insertion der Pd^0 -Spezies in die ArCl -Bindung - als entscheidender Teilschritt des Katalysezyklus - erschwert wird. Trotz dieses Hindernisses ist es mehreren Arbeitsgruppen in den letzten fünf Jahren gelungen, geeignete Katalysatorsysteme zur effektiven Umsetzung von Chloraromaten in verschiedenen Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen zu entwickeln.¹¹⁵ Aufgrund dieses rasant verlaufenden Prozesses, existieren mittlerweile geeignete Katalysatoren für nahezu alle wichtigen Pd-Kreuzkupplungen mit elektronenarmen, aktivierten und elektronenreichen, deaktivierten Chloraromaten. Als Beispiele seien die Arbeiten der Gruppen um Fu, Hartwig und Herrmann genannt, die in drei der wichtigsten Kreuzkupplungsprozesse (Suzuki-Miyaura-Kupplung, Heck-Mizoroki-Kupplung und der Buchwald-Hartwig-Aminierung), hochaktive Katalysatoren entwickelten, die eine effektive Umsetzung von Arylchloriden bei Raumtemperatur ermöglichen.^{53a), 55a), 116, 117, 118, 119, 120}

Schema 4-1 Katalysatoren für Pd-Kreuzkupplungen von Arylchloriden bei Raumtemperatur



Interessanterweise existierten nur wenige Beispiele für eine erfolgreiche Sonogashira-Kupplung von Chloraromaten, wobei fast ausschließlich stark aktivierte Systeme wie z. B. Nitrochlorbenzole und Heteroarylchloride umgesetzt wurden.^{121, 122}

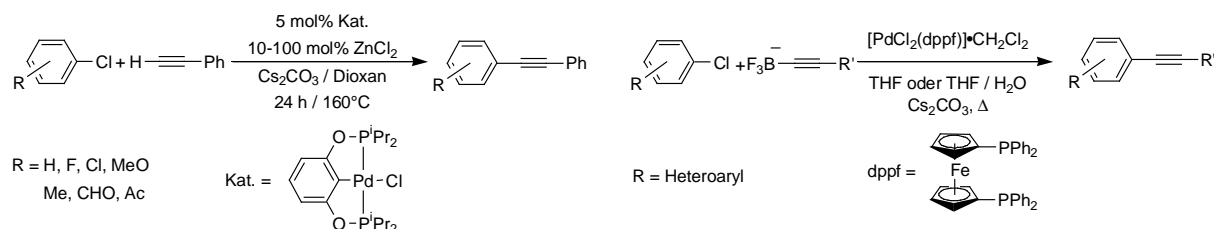
Schema 4-2 Sonogashira-Kupplung aktivierter Arylchloride



In einem Übersichtsartikel von Fu und Littke¹²³ wird die Situation treffend beschrieben: „.....,Obwohl es eine nützliche Reaktion ist und große Anstrengungen unternommen wurden, ihren Anwendungsbereich zu erweitern, gibt es bisher keine allgemeine Vorschrift für den Einsatz nichtaktiver Arylchloride in diesem Verfahren.“

Als Hauptgrund für das Scheitern aller bisherigen Versuche, auch deaktivierte Arylchloride in einer Sonogashira-Reaktion erfolgreich umzusetzen, wird die Schwierigkeit der Insertion von Pd^0 in die Ar-Cl Bindung genannt. Allerdings spricht die große Anzahl von Beispielen für eine erfolgreiche Kupplung von Chloraromaten in anderen Verfahren eindeutig gegen diese Hypothese. Des weiteren existieren Beispiele für die Arylierung von Alkinen mittels einer Kupplung vom Negishi-Typ und einer modifizierten Suzuki-Kupplung mit Alkynyltrifluoroboraten.^{63, 124, 125}

Schema 4-3 Alternative Verfahren zur Alkinylierung von Arylchloriden



Dies führt zu dem Schluss, dass es prinzipiell möglich sein sollte, auch Arylchloride der Sonogashira-Kupplung zu unterwerfen, da sowohl die Aktivierung der ArCl-Bindung, als auch die Produktbildung aus Arylchlorid und Alkin realisierbar sind.

Ausgehend von den bisher gewonnenen Erkenntnissen, bestand das Ziel in der Entwicklung eines Katalysatorsystems, welches eine effektive Kupplung von aktivierten und deaktivierten Arylchloriden mit 1-Alkinen ermöglicht.

4.2 Screening

Wie bei fast allen homogenen katalytischen Reaktionen, handelt es sich auch bei den Katalysatoren für die Sonogashira-Kupplung um Multikomponentensysteme, typischerweise bestehend aus zwei Metallsalzen (Pd und Cu), einem (Phosphin) Liganden, Lösungsmittel und Base. Um die Anzahl der zu variierenden Parameter und die sich daraus ergebende Anzahl möglicher Screening-Reaktionen zu reduzieren, wurden folgende Überlegungen angestellt.

1.) Lösungsmittel

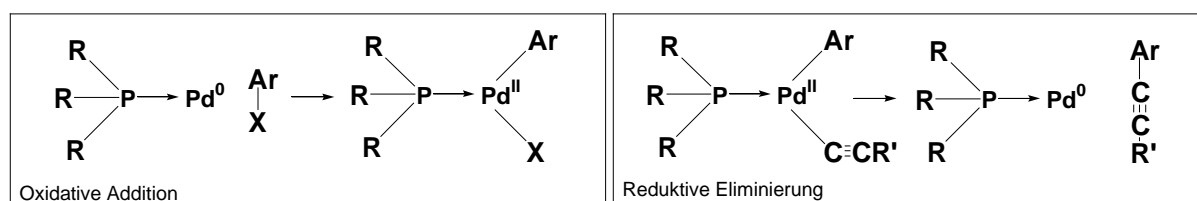
Wie aus den Screeningreihen für die Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden in Abschnitt 3.11 ersichtlich, erweisen sich Lösungsmittel wie Amide oder Nitrile, welche weiche Stickstoffdonoren enthalten, als weitgehend ungeeignet. Vermutlich koordinieren diese Lösungsmittel an das Pd^0 -Zentrum und blockieren somit die katalytisch aktive Spezies.

Deshalb erscheint es sinnvoll, Lösungsmittel zu verwenden, die ausschließlich harte Donoratome enthalten, wie z. B. Toluol, Dioxan oder DMSO.

2.) Phosphin-Ligand

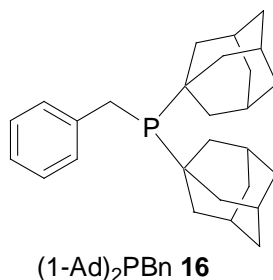
Ein geeigneter Phosphin-Ligand sollte elektronenreich und sterisch anspruchsvoll sein. Ein sehr großer Ligand erleichtert die Bildung einer aktiven $(\text{R}_3\text{P})_1\text{Pd}^0$ -Spezies.⁶⁸ Eine hohe Elektronendichte am Phosphor begünstigt die oxidative Insertion des Pd^0 -Komplexes in die ArCl -Bindung. Des weiteren wird die reduktive Eliminierung des Kupplungsproduktes durch einen sterisch anspruchsvollen Liganden gefördert.

Schema 4-4



Als besonders geeigneter Kandidat für die Bildung eines aktiven Katalysators zur Sonogashira-Kupplung von Arylchloriden erscheint Di-(1-Adamantyl)-benzylphosphin **16**, welches bei den Umsetzungen mit Arylbromiden ausgezeichnete Ergebnisse lieferte.

Schema 4-5



3.) Pd-Quelle:

Bei der Wahl einer geeigneten Pd-Quelle sollte wiederum gefragt werden, welche Faktoren die Bildung einer $(R_3P)_1Pd^0$ -Spezies begünstigen. Weiche Liganden am Pd-Spender könnten im Verlauf der Katalyse durch Koordination am ebenfalls weichen Pd^0 -Zentrum die katalytisch aktive Spezies blockieren und stellen deshalb wahrscheinlich keine gute Wahl dar. Aus diesem Grund wurde nicht auf die üblicheren Quellen für Pd wie $Pd(OAc)_2$, $(RCN)_2PdCl_2$ oder $Pd_2(dba)_3$, sondern auf Na_2PdCl_4 zurückgegriffen, da man davon ausgehen kann, dass das relativ harte Chlorid-Ion keine hohe Affinität zu Pd^0 besitzt.

4.2.1 Basenscreening

Da bei vielen Kreuzkupplungen die Wahl der richtigen Base entscheidend für das Gelingen der Reaktion ist, erschien es sinnvoll, zuerst ein Basenscreening durchzuführen, wobei wiederum aus den oben genannten Gründen auf Basen mit koordinierenden Eigenschaften, wie Acetat oder NEt_3 verzichtet wurde. Die Reaktionsbedingungen sind Schema 4-6 zu entnehmen.

Schema 4-6 Basenscreening

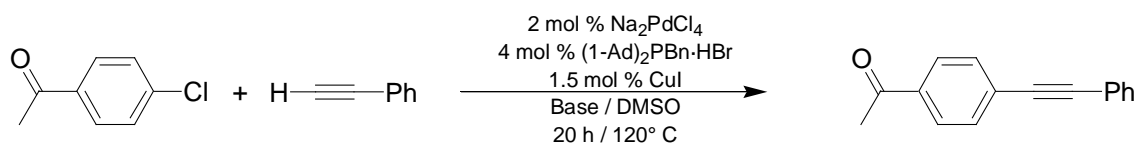


Tabelle 4-1 Basenscreening

Base	HN^iPr_2	Cs_2CO_3	Na_2CO_3	NaHCO_3	K_3PO_4	KO^tBu
Umsatz (ArCl) % ^a	50	90	>95	>90	>95	80
Ausbeute % ^b	40	65	90	85	<10	0

a) Umsatz durch GC bestimmt, b) isolierte Ausbeute nach Chromatographie.

Wie aus Tabelle 4-1 ersichtlich, wurde ein effizientes Katalysatorsystem gefunden, welches ein aktiviertes, elektronenarmes Arylchlorid (4-Chloracetophenon) in hoher Ausbeute zum gewünschten Produkt kuppelt. Nahezu identische Ausbeuten wurden mit Na_2CO_3 und NaHCO_3 erhalten. Ein ausgesprochen interessantes Ergebnis ist, dass HN^iPr_2 , welches bei der Umsetzung von Arylbromiden die besten Ergebnisse lieferte, für die Kupplung von Arylchloriden weitgehend ungeeignet ist. K_3PO_4 und KO^tBu liefern zwar hohe Umsätze, aber die Bildung von Nebenprodukten dominiert, während Cs_2CO_3 aufgrund einer doch merklich schlechteren Ausbeute und vor allem wegen des hohen Preises nur zweite Wahl darstellt. Eine mögliche Erklärung für die deutlichen Reaktivitätsunterschiede könnte in den pK_B -Werten der verwendeten Basen liegen. Während HN^iPr_2 als möglicherweise zu schwache Base nur unvollständigen Umsatz liefert, führen die sehr viel stärkeren (möglicherweise zu starken) Basen K_3PO_4 und KO^tBu zur Bildung von Nebenprodukten. Dies lässt auf ein sogenanntes „Reaktionsfenster“ bezüglich der Basenstärke schließen.

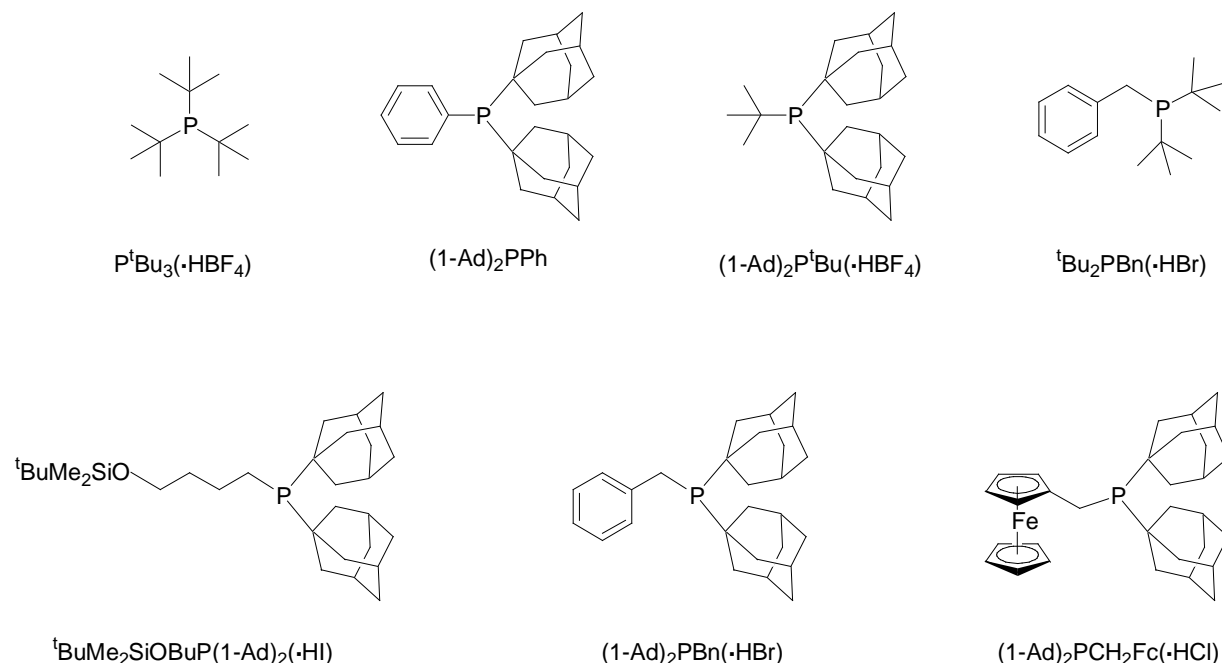
Sehr erfreulich ist die Tatsache, dass Na_2CO_3 oder NaHCO_3 ohne besondere Vorbehandlung wie z. B. Trocknung verwendet werden konnten.

In den weiteren Untersuchungen wurde allerdings ausschließlich auf Na_2CO_3 zurückgegriffen, da die bei der Verwendung von NaHCO_3 auftretende Bildung von CO_2 die Verwendung geschlossener Reaktionsgefäße erschwert, was als praktischer Nachteil bezüglich einer einfachen und sicheren Handhabung der Reaktion anzusehen ist.

4.2.2 Phosphinscreening

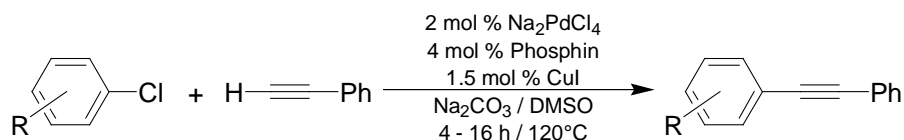
Ermutigt durch die positiven Ergebnisse des Basenscreenings, wurde nun getestet, ob unter den obigen Bedingungen weitere Phosphin-Liganden^{54b), 126} ebenfalls hohe Aktivität aufweisen. Die Phosphine wurden dabei fast ausschließlich als Phosphoniumsalze eingesetzt (Hydrohalogenide oder Hydrotetrafluoroborate). Diese luftstabilen, kristallinen Verbindungen stellen eine ideale Lagerform für die ansonsten oxidationsempfindlichen Phosphine dar.¹⁰² Als einzige Ausnahme ist Di-(1-Adamantyl)-Phenylphosphin (1-(Ad)₂PPh) zu nennen, welches allerdings sowohl in Substanz, als auch in Lösung unempfindlich gegen Luftsauerstoff ist.

Schema 4-7 Im Screening verwendete Phosphine (bzw. Phosphoniumsalze)



Zunächst wurden Umsetzungen mit einem elektronenarmen Arylchlorid (4-Chloracetophenon) durchgeführt. Anschließend wurden die Phosphine, welche die besten Ergebnisse lieferten, für die Kupplung eines stark deaktivierten, elektronenreichen Arylchlorids (4-Chloranisol) verwendet.

Schema 4-8



Die erhaltenen Resultate sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst:

Tabelle 4-2 Phosphinscreening

Phosphin	Umsatz (3 h) ^{c)}	Umsatz (16 h) ^{c)}
(1-Ad) ₂ PBn ^{a)}	>95 %	quantitativ
P ^t Bu ₃ ^{a)}	>95 %	quantitativ
(1-Ad) ₂ P ^t Bu ^{a)}	25 %	80 %
(1-Ad) ₂ PPh ^{a)}	<5 %	<5 %
^t Bu ₂ PBn ^{a)}	20 %	65 %
(1-Ad) ₂ P ⁿ Bu ^{a)}	25 %	75 %
(1-Ad) ₂ PCH ₂ Fc ^{a), d)}	<5 %	<5 %
(1-Ad) ₂ PBn ^{b)}	25 %	80 %
P ^t Bu ₃ ^{b)}	35 %	85 %

a) R = 4-CH₃CO, b) R = 4-CH₃O, c) Umsatz durch GC bestimmt, d) Fc = Ferrocenyl

Die höchste Aktivität liefern mit (1-Ad)₂PBn und P^tBu₃ die Phosphine, welche sowohl einen hohen sterischen Anspruch als auch eine hohe Elektronendichte am Phosphor besitzen.

Die deutlich geringere Aktivität des sterisch sehr ähnlichen (1-Ad)₂PPh kann auf die geringere Elektronendichte am Phosphor zurückgeführt werden, während ^tBu₂PBn und ^tBuMe₂SiOBuP(1-Ad)₂ wahrscheinlich nicht raumgreifend genug sind, um eine ausreichend hohe Konzentration der katalytisch aktiven (R₃P)₁Pd⁰-Spezies zu erzeugen.

Außergewöhnlich erscheinen jedoch die schlechten Ergebnisse, die mit (1-Ad)₂PCH₂Fc und (1-Ad)₂P^tBu erzielt wurden, welche noch elektronenreicher und sterisch anspruchsvoller als die beiden aktivsten Liganden sind und außerdem von ihrer Struktur diesen sehr ähneln. Wiederum scheint hier ein Reaktionsfenster vorzuliegen, das den Platzanspruch und die Elektronendichte des Phosphorliganden festlegt.

4.2.3 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Erfreulicherweise lieferte das Screening zwei geeignete Phosphin-Liganden (P^tBu_3 und $(1\text{-Ad})_2\text{PBn}$), welche unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht nur das elektronenarme Substrat 4-Chloracetophenon, sondern auch das wenig reaktive Substrat 4-Chloranisol in hohen Ausbeuten zum gewünschten Tolanderivat umzusetzen vermögen.

Im Anschluss wurden diese beiden hochaktiven Katalysatorsysteme weiteren Optimierungsversuchen bezüglich Temperatur, Lösungsmittel, Verhältnis von Phosphin zu Pd, Cu(I)-Quelle, Reaktionszeit, Katalysatorkonzentration und verschiedener ionischer Additive unterworfen.

Hierzu wurden jeweils 4-Chloracetophenon und 4-Chloranisol in Kombination mit Phenylacetylen, 1-Octin und TIPS-Acetylen verwendet.

Die Ergebnisse dieser Optimierungsversuche sind im Folgenden zusammengefasst.

- 1) **Lösungsmittel:** Toluol, Xylol und DMSO sind geeignete Lösungsmittel für die Kupplung, während 1,4-Dioxan nur bei aktivierten Substraten befriedigende Ergebnisse lieferte. Aufgrund des sehr hohen Siedepunktes und der schweren Entfernbarkeit von DMSO aus Reaktionsmischungen, erscheinen somit Toluol oder Xylol als beste Wahl.
- 2) **Temperatur:** Bei Umsetzungen von elektronenarmen Arylchloriden genügt eine Reaktionstemperatur von 100°C , während bei Reaktionen elektronenreicher Arylchloride 120°C benötigt werden. Senkt man die Temperatur auf 80°C , so verlangsamt sich die Kupplung aktivierter Substrate so stark, dass Reaktionszeiten von 24-36 h zwar noch zu hohen, aber nicht mehr vollständigen Umsätzen ($\approx 70\%$) führen, während die Kupplung deaktivierter Substrate schon ab Temperaturen $< 110^\circ\text{C}$ ausbleibt.
- 3) **Pd/Phosphin-Verhältnis:** In der Literatur wurde bereits mehrfach berichtet, dass ein niedriges Verhältnis von Phosphin zu Palladium (im Idealfall 1:1, praktisch meist etwa 1.2:1) einen deutlich aktiveren Katalysator erzeugt.^{66, 67, 68, 70} Dies wird wiederum mit der Bildung einer hohen Konzentration des Palladium-Phosphin-komplexes $(\text{R}_3\text{P})_1\text{Pd}^0$ begründet. Genaugenommen wurde diese Beobachtung als

Beleg dafür herangezogen, dass $(R_3P)_1Pd^0$ die eigentlich aktive Spezies in Pd-Kreuzkupplungen mit sterisch anspruchsvollen Phosphin-Liganden ist.⁶⁶⁻⁷⁰ Deshalb erschien es sinnvoll, eine Reihe von Umsetzungen mit verschiedenen Phosphin/Pd -Verhältnissen durchzuführen. Interessanterweise findet bei einem Verhältnis Phosphin/Pd von 1.2:1 praktisch keine Reaktion statt, während bei Verhältnissen Phosphin/Pd zwischen 2:1 und etwa 4:1 eine nahezu identische Reaktionsgeschwindigkeit zu beobachten ist. Bei sehr hohen Phosphin/Pd-Verhältnissen von 10:1 wird die Reaktion deutlich verlangsamt, aber eine vollständige Inhibierung wird nicht beobachtet. Warum mindestens zwei Äquivalente Phosphin für das Gelingen der Reaktion notwendig sind, konnte nicht vollständig geklärt werden.

- 4) Cu(I)-Quelle:** Das genaue Verhältnis Cu/Pd ist nicht besonders kritisch für den Erfolg der Reaktion, jedoch führt das vollständige Fehlen von Cu(I) zu einer drastischen Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit, während ab einem Verhältnis Cu/Pd von etwa 5:1 deutlich mehr Nebenprodukte gebildet werden. Außer CuI kann auch CuBr erfolgreich verwendet werden, CuCl liefert etwas schlechtere Ergebnisse. Durch Zusatz eines Äquivalents NaI zu einer Reaktion mit CuCl konnte eine nahezu identische Aktivität wie mit CuI erreicht werden (siehe hierzu auch Punkt 7).
- 5) Reaktionszeit:** Die Reaktionszeiten bei der Kupplung elektronenarmer Arylchloride mit Phenylacetylen und TIPS-Acetylen liegen zwischen 4-6 h, ansonsten ist eine Reaktionszeit von 12-16 h erforderlich. Dies spiegelt die bekannte Abfolge der Reaktivitäten von 1-Alkinen in der Sonogashira-Kupplung (R^- : Ph > R_3Si > Alkyl) wider. Sämtliche Reaktionen setzen nach einer Induktionsperiode von 2-10 min ein, wobei charakteristische Farbwechsel beobachtet werden können (von nahezu farblos nach orange bis dunkelrot).
- 6) Katalysatorkonzentration:** Eine Katalysatormenge von 2 mol % ist selbst bei stark deaktivierten Arylchloriden für eine effektive Kupplung innerhalb von 16 h ausreichend. Versuche zur Senkung der Palladiumkonzentration auf 0.5 mol % erlaubten immer noch eine Kupplung elektronenarmer Substrate mit Reaktionszeiten von 12-16 h, während die Umsetzung elektronenreicher

Arylchloride schon bei Palladiumkonzentrationen von 1 mol % zu langsam wurde, um hohe Umsätze innerhalb von 24 h zu erzielen. Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf über 24 h ist aus praktischen Gründen nicht wünschenswert. Deshalb wurden in allen folgenden Untersuchungen 2 mol % Na_2PdCl_4 eingesetzt.

7) Ionische Additive: Bei einigen Pd-katalysierten Reaktionen führt der Zusatz von ionischen Additiven (namentlich Br^- oder I^-) zu einer deutlichen Aktivitätssteigerung. Diese Reaktionsdurchführung wurde speziell bei der Heck-Reaktion^{51a), 127} recht erfolgreich erprobt und wird in der Literatur als Reaktion unter Jeffery-Bedingungen bezeichnet.¹²⁸

Eine erfolgreiche Anwendung von Jeffery-Bedingungen auf die Sonogashira-Kupplung wurde bisher in der Literatur nicht berichtet. Es bestand jedoch die Hoffnung, dass gerade im vorliegenden Falle ein positiver Effekt erreicht werden könnte. Durch die gegenüber Cl^- bevorzugte Koordination von Br^- und I^- am weichen Pd^0 -Zentrum liegt eine bessere Abgangsgruppe für den Transmetallierungsschritt vor, was sich positiv auf die Reaktionsgeschwindigkeit auswirken könnte.

Versuche mit Zusatz von 10-20 mol % Bu_4NI , Bu_4NBr , NaI bzw. NaBr führten jedoch zu keiner merklichen Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit, weshalb auf weitere Untersuchungen verzichtet wurde. Jedoch kann ein positiver Effekt von I^- nicht ausgeschlossen werden, wie unter Punkt 4 schon gezeigt.

4.2.4 Substratscreening

Im Anschluss wurden unter den optimierten Reaktionsbedingungen eine Vielzahl von Chloraromaten mit 1-Alkinen gekuppelt. Die verwendeten Arylchloride sollten dabei eine möglichst große Bandbreite elektronischer Eigenschaften abdecken. Außerdem wurden neben sterisch gehinderten Arylchloriden auch Substrate mit verschiedenen funktionellen Gruppen umgesetzt, um zu eruieren, welche dieser Funktionalitäten bei der Sonogashira-Kupplung geduldet werden.

Schema 4-9

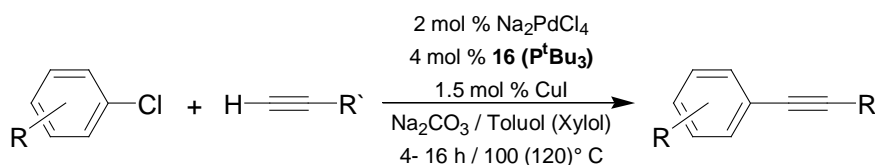


Tabelle 4-3 Sonogashira-Kupplung von Arylchloriden

R	R'	T [°C]	Zeit (h)	Ausbeute ^{a)}
4-CH ₃ CO	Ph	100	4	91 % (89 %)
4-CH ₃ CO	n-C ₆ H ₁₃	100	12	93 % (94 %)
4-CH ₃ CO	ⁱ Pr ₃ Si	100	4	91 % (91 %)
4-NO ₂	Ph	100	4	95 % (93 %)
4-NO ₂	n-C ₆ H ₁₃	100	14	91 % (90 %)
4-NO ₂	ⁱ Pr ₃ Si	100	4	89 % (91 %)
4-CF ₃	Ph	100	6	93 % (90 %)
4-CF ₃	n-C ₆ H ₁₃	100	14	93 % (94 %)
4-CF ₃	ⁱ Pr ₃ Si	100	6	87 % (91 %)
4-CHO	Ph	100	4	87 % (90 %)
4-CHO	n-C ₆ H ₁₃	100	10	83 % (81 %)
4-CHO	ⁱ Pr ₃ Si	100	6	84 % (82 %)
2,4-(NO ₂) ₂	Ph	100	3	92 % (89 %)
2,4-(NO ₂) ₂	n-C ₆ H ₁₃	100	10	84 % (87 %)
2,4-(NO ₂) ₂	ⁱ Pr ₃ Si	100	4	83 % (88 %)
H	Ph	120	14	76 % (83 %)
H	n-C ₆ H ₁₃	120	14	85 % (84 %)
H	ⁱ Pr ₃ Si	120	14	75 % (77 %)
4-Me	n-C ₆ H ₁₃	120	14	79 % (83 %)
4-Me	Ph	120	14	70 % (78 %)
4-Me	ⁱ Pr ₃ Si	120	14	71 % (79 %)
4-MeO	Ph	120	14	75 % (81 %)
4-MeO	n-C ₆ H ₁₃	120	14	54 % (78 %)
4-MeO	ⁱ Pr ₃ Si	120	14	56 % (84 %)
2-Me	Ph	120	14	63 % (86 %)
2-Me	n-C ₆ H ₁₃	120	16	58 % (78 %)
2,6-Me ₂	Ph	120	16	49 % (62 %)
2,6-Me ₂	n-C ₆ H ₁₃	120	16	40 % (56 %)
2,3-Benzo ^{b)}	Ph	100	3	76 % (81 %)
2,3-Benzo ^{b)} (29)	n-C ₆ H ₁₃	100	5	82 % (84 %)
2,3-Benzo ^{b)}	ⁱ Pr ₃ Si	100	4	84 % (79 %)
4,4'-CLBP ^{c)}	Ph	100	4	81 % (84 %)
4,4'-CLBP ^{c)} (30)	n-C ₆ H ₁₃	100	11	75 % (79 %)
4,4'-CLBP ^{c)} (31)	ⁱ Pr ₃ Si	100	6	78 % (82 %)

a) Die Ausbeuten in Klammern beziehen sich auf Reaktionen mit *P*^tBu₃, alle Ausbeuten entsprechen den isolierten Mengen nach chromatographischer Reinigung, b) 1-Chlornaphthalin c) 4,4'-Dichlorbenzophenon.

4.2.5 Zwischenergebnis

Wie aus Tabelle 4-3 ersichtlich, können mit den im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Katalysatorsystemen eine breite Palette von Arylchloriden mit verschiedenen 1-Alkinen in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten gekuppelt werden. Wie schon bei den vorherigen Umsetzungen mit Aryliodiden und -bromiden beobachtet werden konnte, verlaufen Reaktionen mit Phenylacetylen am schnellsten, während TIPS-Acetylen geringfügig langsamer abreagiert. Die Umsetzungen mit aliphatischen Acetylenen wie 1-Octin erfordern die längsten Reaktionszeiten. Elektronenarme, aktivierte Substrate werden bei 100° C effektiv gekuppelt, für elektronenreiche, deaktivierte Arylchloride sind 120° C erforderlich.

Der hier beschriebene Katalysator ist das erste bekannte System, welches nicht nur eine breite Vielfalt an Arylchloriden kuppelt, sondern auch die Umsetzung mit Phenylacetylen, 1-Octin und TIPS-Acetylen ermöglicht. Zieht man einen Vergleich mit dem bisher besten bekannten Katalysator aus der Gruppe um Eberhardt,⁶³ so besitzt das in dieser Arbeit entwickelte System eine TOF, welche bis zu einer Größenordnung höher liegt (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4 TOF-Vergleich

	Katalysator von Eberhard et al.		Eigener Katalysator	
Reaktion	4-CLAP ^{b)} + PhCCH	4-CLAN ^{c)} + PhCCH	4-CLAP + PhCCH	4-CLAN + PhCCH
Bedingungen	5 %Pd/160° C/24 h	5 %Pd/160° C/24 h	2 %Pd/100° C/4 h	2 %Pd/120° C/14 h
Ausbeute	91 %	65 %	90 %	81 %
TOF (h ⁻¹) (ohne Korrektur)	0.76	0.54	11.3	2.9
Korrekturfaktor (RGT-Regel) ^{a)}	1	1	16-64	4-16
TOF (h ⁻¹) (korrigiert)	0.76	0.54	180-720	11.6-46.3
Normiert	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>236-947</u>	<u>21.4-85.7</u>

a) Es wurde von einer Verdopplung der Reaktionsgeschwindigkeit bei einer Temperaturerhöhung von 10 bzw. 15 K ausgegangen, b) 4-Chloracetophenon, c) 4-Chloranisol

Bei genauerer Betrachtung des oben beschriebenen Katalysatorsystems fällt jedoch eine Tatsache ins Auge. Keine der einzelnen Komponenten der Katalysatormischung ist besonders ausgefallen bezüglich ihrer Verwendung bei palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen.

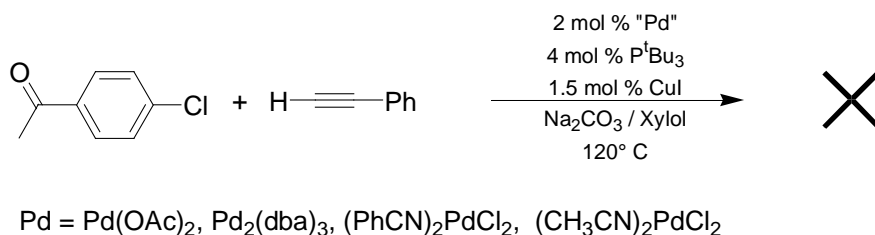
Besonders P^tBu_3 fand schon häufig in der Palladiumkatalyse als Ligand zur Erzeugung hochaktiver Katalysatoren Verwendung, des weiteren basiert der aktivste Katalysator für die Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden ebenfalls auf P^tBu_3 . Zusätzlich können einzelne Komponenten des Katalysatorsystems ohne größeren Aktivitätsverlust substituiert werden. Die Reaktion kann z. B. in DMSO und Toluol bzw. Xylol durchgeführt werden, es existieren zwei geeignete Phosphin-Liganden und auch bei der Auswahl der Base gibt es Variationsmöglichkeiten. Selbst die beim Screening als „zweite Wahl“ gefundenen Komponenten (Cs_2CO_3 , $P^tBu(1-Ad)_2$ und Dioxan) liefern noch immer recht gute Ergebnisse.

Die weiteren Untersuchungen erfolgten jedoch ausschließlich mit P^tBu_3 , da mit diesem Liganden, wie aus Tabelle 4-3 zu entnehmen, die besten Ergebnisse erzielt wurden.

Wirft man einen zweiten Blick auf die Katalysatorkomponenten, so findet man allerdings in der Palladiumquelle Na_2PdCl_4 eine Verbindung, die zumindest für die Sonogashira-Kupplung etwas „exotisch“ ist. Wie schon im Abschnitt 4-2 erwähnt, werden üblicherweise $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$ oder $(CH_3CN)_2PdCl_2$ bzw. $(PhCN)_2PdCl_2$ als Palladiumspender verwendet.

Eine einfache Versuchsreihe mit den oben aufgeführten Pd-Quellen sollte klären, ob die Wahl von Na_2PdCl_4 entscheidend für das Gelingen der Katalyse ist. Hierzu wurden Umsetzungen von 4-Chloracetophenon mit Phenylacetylen durchgeführt und der Reaktionsverlauf mittels GC verfolgt.

Schema 4-10



Interessanterweise erfolgt bei Verwendung der „klassischen“ Pd-Quellen praktisch keine Reaktion. Per GC konnten Umsätze von weniger als 5 % ermittelt werden. Anhand der in allen Fällen vorhandenen, typischen Farbwechsel zu Beginn der Reaktion kann ausgeschlossen werden, dass das Misslingen der Reaktion auf eine nicht erfolgte Reduktion zu Pd^0 zurückzuführen ist. Auch $Pd_2(dba)_3$ als häufige verwendete Quelle für Pd^0 bildet keinen aktiven Katalysator.

Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass die Anwesenheit von weichen Donorfunktionen wie dba, Carboxylaten oder Nitrilen die Katalyse durch Koordination am aktiven Pd^0 -Zentrum verhindert.

Um dies zu überprüfen, wurden 4- und 2-Chlorbenzonitril eingesetzt, also Substrate welche die in den vorigen Versuchen als inhibierend erkannte Nitril-Gruppe enthalten.

Schema 4-11

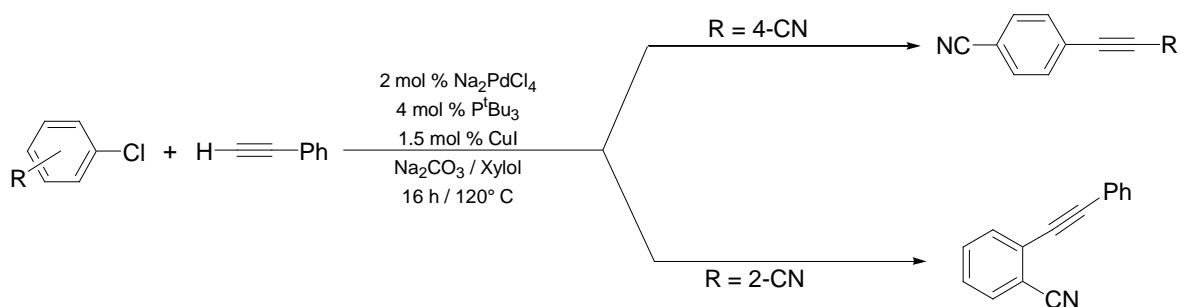


Tabelle 4-5

R	4-Chlorbenzonitril (%)	2-Chlorbenzonitril (%)
Ph	16	54
TIPS	<10	56
$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	<10	49

Wie erwartet, findet bei 4-Chlorbenzonitril praktisch keine Kupplung statt, die Nitrilfunktion inhibiert den Katalysator nahezu vollständig. Erstaunlicherweise wird jedoch das - aus sterischen Gründen eigentlich noch unreaktivere - Substrat 2-Chlorbenzonitril in ansprechenden Ausbeuten um 50 % umgesetzt.

4.2.6 Sonogashira-Kupplung mit donorsubstituierten Chloraromaten

Um nähere Informationen über die Verträglichkeit des Katalysatorsystems mit verschiedenen funktionellen Gruppen zu erhalten, wurden anschließend Arylchloride verwendet, welche in 2- bzw. 4-Position funktionelle Gruppen enthalten, die als potentielle Donorfunktionen für Pd^0 und somit als Inhibitoren für den Katalysator in Frage kommen. Bei der Wahl der jeweiligen Arylchloride wurde außerdem versucht, einen möglichst großen Bereich an elektronziehenden und elektronenschiebenden Zweitsubstituenten abzudecken. Die ausgewählten Substrate sollten außerdem

sowohl harte und weiche als auch einzähnige und chelatisierende Donorgruppen enthalten.

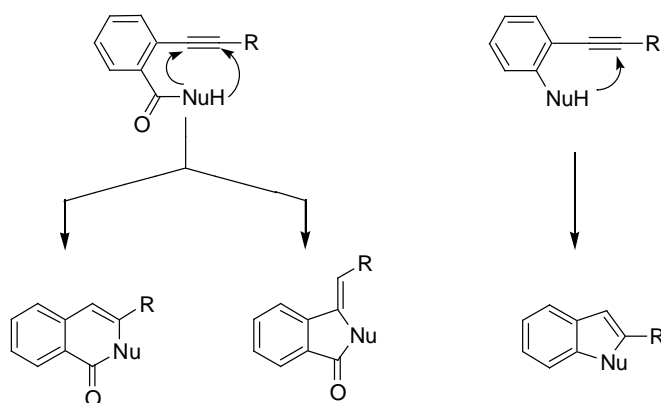
So fiel die Wahl auf folgende Substrate, die in der folgenden Übersicht unter dem Gesichtspunkt ihrer erwarteten Reaktivität bezüglich der Sonogashira-Kupplung geordnet sind.

Schema 4-12

Sehr Stark Aktiviert	Stark Aktiviert	Stark Deaktiviert

Ein weiterer Gesichtspunkt, der allerdings nur bei ortho-substituierten Arylchloriden zu beachten ist, liegt in der möglichen Bildung heterocyclischer Produkte durch eine anschließende nucleophile Addition an die gebildete Dreifachbindung.^{129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136}

Schema 4-13



Dies erschwert zwar einerseits einen direkten Reaktivitätsvergleich, bietet jedoch andererseits die Möglichkeit, weitere, präparativ interessante Aspekte der Sonogashira-Kupplung zu beleuchten. Zum Vergleich der Reaktivitäten sollten deshalb, im Falle der Bildung mehrerer Produkte bei der Kupplung ortho-substituierter Arylchloride, die Gesamtausbeute aller Kupplungsprodukte herangezogen werden.

4.2.7 Chlorpyridine

Die Umsetzung von 2- bzw. 4-Chlorpyridin führt in sehr guten Ausbeuten zu den jeweiligen Kupplungsprodukten, wobei keine signifikanten Reaktivitätsunterschiede zwischen ortho- und para-Substitution zu verzeichnen sind. Wie zu erwarten, handelt es sich in diesem Falle um zwei sehr reaktive Arylchloride. Die Kupplung verläuft glatt innerhalb von 3-8 h bei 100° C.

Schema 4-14

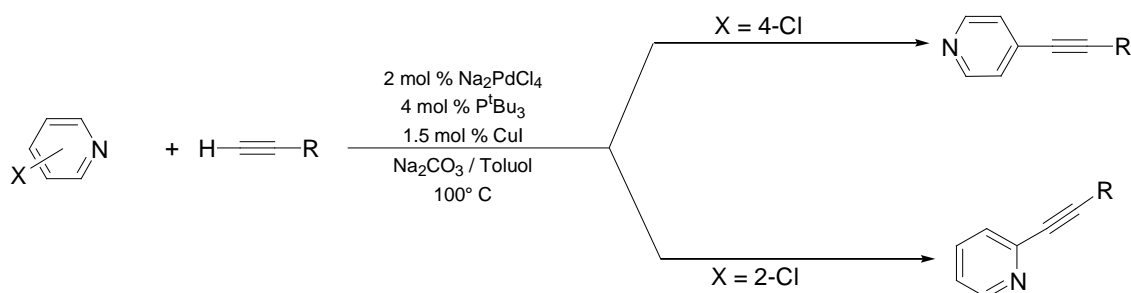


Tabelle 4-6

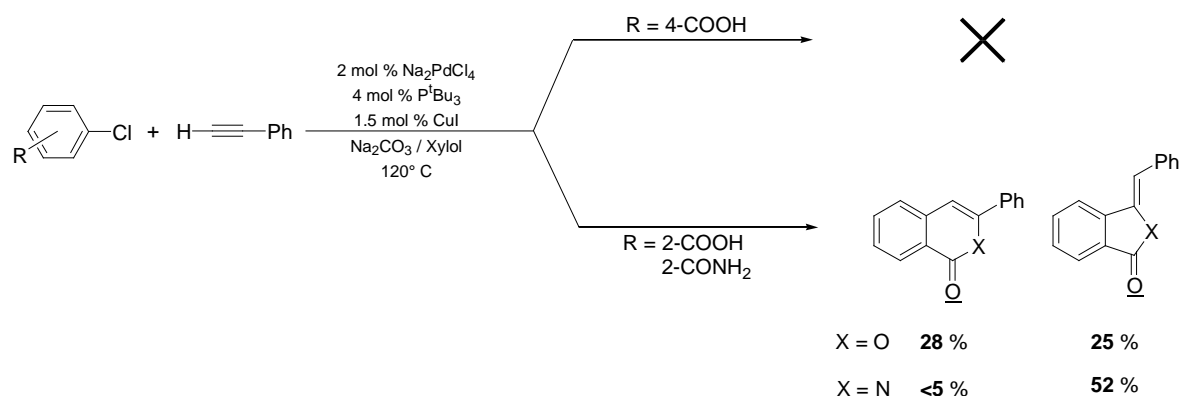
R	Zeit (h)	4-Chlorpyridin (%)	2-Chlorpyridin (%)
Ph	3	87	85
TIPS	5	82	79
n-C ₆ H ₁₃	8	84	80

Aus den obigen Resultaten kann man den Schluss ziehen, dass ein Pyridin-Stickstoff nicht zur Inhibierung des Katalysators befähigt ist. Somit kommt die Stoffklasse der N-Heteroarylchloride als Substrate für die Sonogashira-Kupplung mit dem entwickelten Katalysatorsystem ebenfalls in Frage.

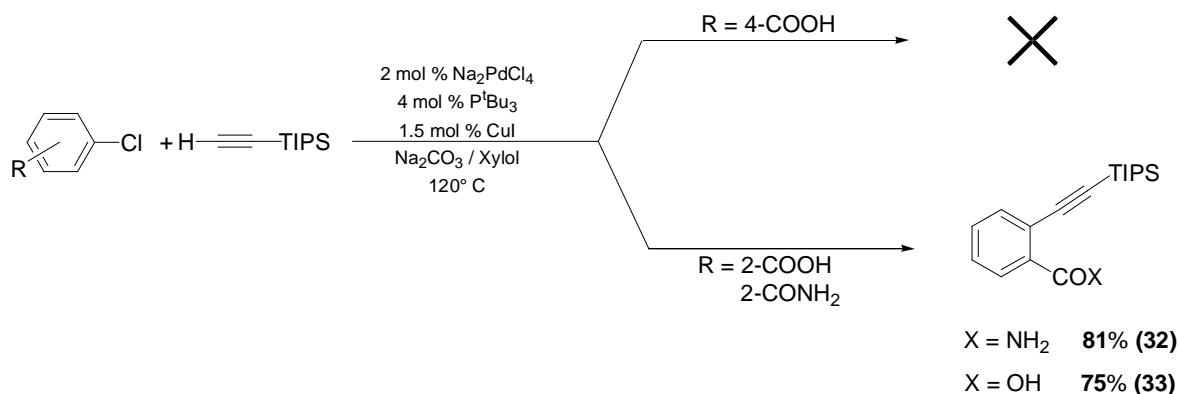
4.2.8 Chlorbenzoesäure/benzamid

Ausgesprochen differenziert sind die Sachverhalte bei der Kupplung von Arylchloriden, die als Zweitsubstituent Carbonsäuren bzw. Carbonsäureamide tragen. Führt man eine Kupplung mit Phenylacetylen durch, so ist bei den Substraten mit para-Substitution nahezu kein Umsatz feststellbar, während die ortho-substituierten Derivate in ansprechenden Ausbeuten heterocyclische Produkte liefern.

Dabei bildet sich im Falle von 2-Chlorbenzoesäure ein Produktgemisch aus dem entsprechenden Isochromenon bzw. Isfumaron, während die Umsetzung von 2-Chlorbenzamid praktisch ausschließlich zur Bildung des Isoindolon-Derivates führt. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass eine Reaktionstemperatur von 120° C nötig ist, obwohl es sich eigentlich um elektronenarme Chloraromaten, vergleichbar etwa dem 4-Chloracetophenon, handelt, welches bei einer Temperatur von 100° C glatt abreagiert. Es findet also eine gewisse Hemmung des Katalysators statt. Inwiefern allerdings sterische Faktoren bei der Verringerung der Reaktivität eine Rolle spielen, ist aus den erhaltenen Daten schwer festzustellen, da die entsprechenden para-Verbindungen nicht gekuppelt werden.

Schema 4-15

Umsetzungen mit TIPS-Acetylen zeigen wiederum dasselbe Bild. Mit para-substituierten Substraten erfolgt praktisch keine Reaktion (<10 %), während bei den ortho-substituierten Derivaten die entsprechenden Kupplungsprodukte in sehr guten Ausbeuten bis 80 % erhalten werden. Allerdings kommt es in diesem Fall zu keiner Ringschlussreaktion.

Schema 4-16

Umsetzungen mit 1-Octin führten jedoch in keinem Fall zu nennenswerter Produktbildung (< 15 %).

Wiederum reagieren also, wie im Falle der beiden isomeren Chlorbenzonitrile in Abschnitt 4.2.5, die ortho-Derivate deutlich bereitwilliger als die entsprechenden para-substituierten Verbindungen. Allerdings zeigen die schlechten Ausbeuten, die mit 1-Octin erhalten werden, dass die Hemmung des Katalysators durch eine Carboxylat- oder Carboxamid-Gruppe stärker als die einer Nitril-Funktion ist.

4.2.9 Chloraniline

Bei den Untersuchungen mit 2- und 4-Chloranilin wurde ein recht einheitliches Bild erhalten. Die bei einer Reaktionstemperatur von 120° C und einer Reaktionszeit von 16 h durchgeführten Umsetzungen lieferten jeweils Ausbeuten zwischen 40-50 %; ein Ergebnis, welches für ein sehr elektronenreiches Substrat durchaus akzeptabel ist. In keiner der Reaktionen mit 2-Chloranilin konnte eine Bildung des Indol-Derivates beobachtet werden.

Schema 4-17

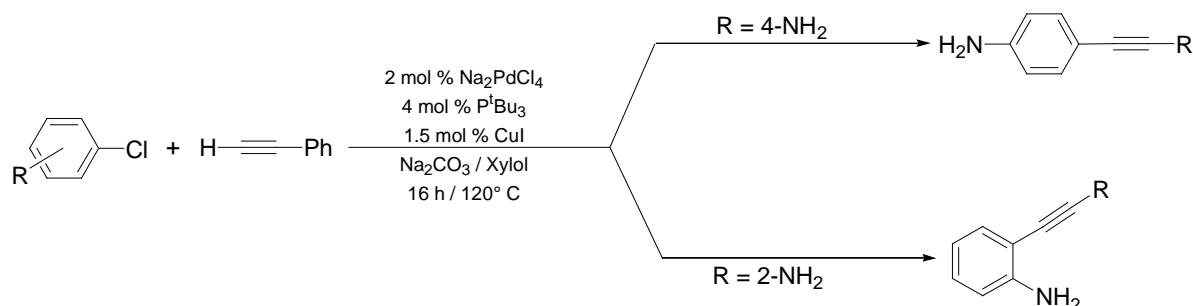
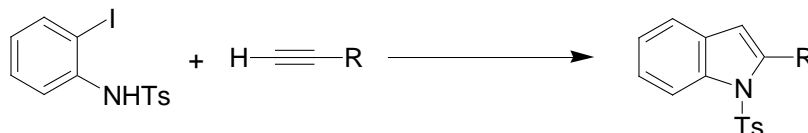


Tabelle 4-7

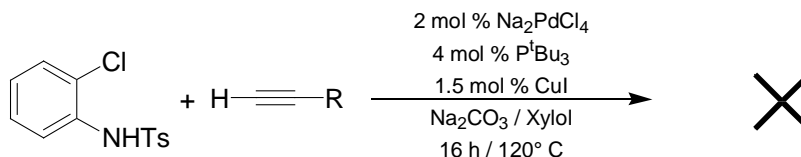
R	Zeit (h)	4-Chloranilin (%)	2-Chloranilin (%)
Ph	16	52	49
TIPS	16	46	42
n-C ₆ H ₁₃	16	41	47

Aus den obigen Ergebnissen lässt sich schließen, dass eine primäre Aminogruppe nur einen schwach inhibierenden Einfluss auf den Katalysator besitzt, da kaum Unterschiede zwischen den Ausbeuten der beiden isomeren Aniline bestehen.

Ausgesprochen interessant ist allerdings die Tatsache, dass keine Ringschlussreaktion zum entsprechenden Indol-Derivat erfolgt. In einer Veröffentlichung von Kabalka et al. wurden die entsprechenden N-tosylierten Indolderivate in ausgezeichneten Ausbeuten durch eine Sonogashira-Kupplung von 2-N-tosyl-Iodanilinen unter Mikrowellenbestrahlung erhalten.^{131, 137}

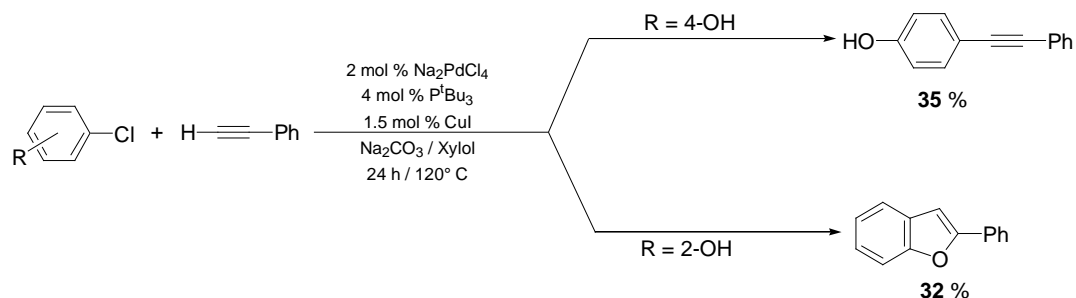
Schema 4-18

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die deutlich stärker NH-aciden Tosylamide zu einem nucleophilen Angriff auf die Dreifachbindung in der Lage sind. Das N-tosylierte 2-Chloranilin wurde im Anschluss auf seine Eignung zur Synthese von Indol-Derivaten durch Sonogashira-Kupplung untersucht. Leider verliefen jedoch sämtliche Reaktionen mit verschiedenen 1-Alkinen ohne Erfolg, stets wurden komplexe Produktgemische erhalten.

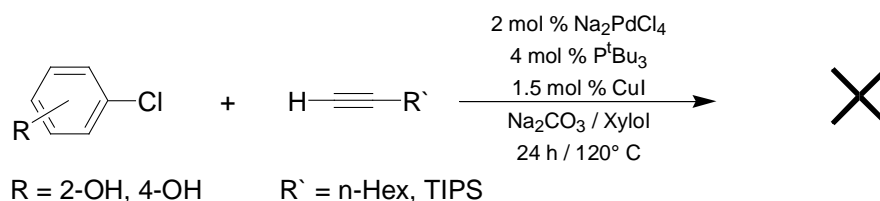
Schema 4-19

4.2.10 Chlorphenole

Die Kupplungen von 2- bzw. 4-Chlorphenol mit Phenylacetylen lieferten nur mäßige Ausbeuten im Bereich von 30 %. Im Gegensatz zu 2-Chloranilin findet bei der Reaktion von 2-Chlorphenol eine anschließende Ringschlussreaktion zum heterocyclischen Produkt 2-Phenylbenzofuran statt. Wie für ein stark deaktiviertes Arylchlorid zu erwarten, sind Reaktionszeiten von 24 h und eine Temperatur von 120° C nötig, um nennenswerten Umsatz zu erhalten.

Schema 4-20

Anscheinend kommt es zu keiner vollständigen Inhibierung des Katalysators durch die phenolische OH-Gruppe. Allerdings wurden mit den beiden weniger reaktiven Alkinen 1-Octin und TIPS-Acetylen keine Kupplungsprodukte isoliert.

Schema 4-21

Es scheint, als ob mit den sehr elektronenreichen Chlorphenolen der Katalysator an die Grenze seiner Leistungsfähigkeit gelangt ist. Allerdings ist zu bedenken, dass Phenole unter den basischen Reaktionsbedingungen der Sonogashira-Kupplung mit Sicherheit als Phenolate vorliegen. Bekanntermaßen liegt in Phenolaten eine starke Ladungsdelokalisation vor, aus der hauptsächlich an C2 und C4 eine hohe Elektronendichte resultiert.

Es stellte sich deshalb die Frage, ob die geringe Reaktivität von 2-Chlorphenol nur durch die Bildung des Phenolates bedingt ist.

Um dies zu überprüfen, wurden Umsetzungen mit 2-Bromphenolen durchgeführt, da diese unter den obigen Reaktionsbedingungen zwar mit Sicherheit ebenfalls als Phenolate vorliegen, aber als Arylbromide leichter für eine Sonogashira-Kupplung zu aktivieren sein sollten.

4.2.11 Benzofurane aus 2-Bromphenolen

Die Kupplung verschiedener 2-Bromphenole mit 1-Alkinen erfolgte in Toluol bei 70° C und mit Na₂CO₃ als Base.

Schema 4-22

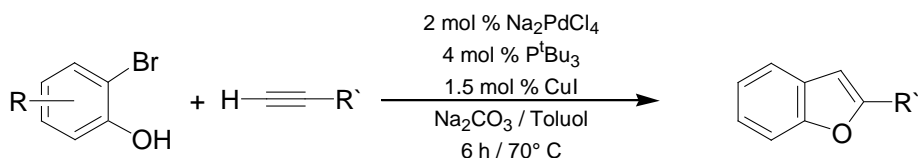


Tabelle 4-8

R	R'	Ausbeute (%)
H	Ph	93
H	TIPS	-
H	n-C ₆ H ₁₃	-
4-CH ₃	Ph	81
4-CH ₃	TIPS	-
4-CH ₃	n-C ₆ H ₁₃	-
4,6- ^t Bu (34)	Ph	57

Wie aus Tabelle 4-8 ersichtlich, liefern Umsetzungen mit Phenylacetylen die entsprechenden 2-Phenylbenzofurane in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten. Selbst das sehr elektronenreiche und sterisch ausgesprochen anspruchsvolle Substrat 2-Brom-4,6-di-^tbutyl-phenol wird in einer Ausbeute von fast 60 % umgesetzt. Interessanterweise werden nur mit dem reaktivsten Alkin Phenylacetylen befriedigende Ergebnisse erzielt. Die Umsetzungen mit 1-Octin oder TIPS-Acetylen liefern komplexe Produktgemische bei relativ geringem Umsatz.

Daraus kann man schlussfolgern, dass die Probleme bei den Versuchen 2-Chlorphenol mit 1-Alkinen zu koppeln, nicht ausschließlich auf der Bildung eines unreaktiven Phenolats beruht. Vielmehr scheint das Zusammenwirken von negativer Gesamtladung und der hohen Aktivierungsbarriere bei der Insertion in die ArCl-Bindung eine zu hohe Anforderung an den Katalysator zu stellen.

Trotz dieser kleinen Einschränkung bezüglich der Arylchlorid-Kupplungskomponente kann das entwickelte Katalysatorsystem als das bis dato aktivste gelten, welches eine effektive Sonogashira-Kupplung einer großen Bandbreite von aktivierten und deaktivierten Arylchloriden ermöglicht. Die Umsetzung von Arylchloriden mit nucleophilen Substituenten in 2-Position erlaubt darüber hinaus einen simplen, einstufigen Zugang zu substituierten Derivaten des Benzofurans, des Isochromenons, des Isofumarons und des Isoindolons.

5 Zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylchloriden

Die sehr positiven Ergebnisse des letzten Kapitels werfen die Frage nach einer Möglichkeit der Zweiphasenkatalyse für die Sonogashira-Kupplung von Arylchloriden auf.

Das Ziel der folgenden Untersuchungen bestand in der Entwicklung eines Katalysatorsystems zur flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse für die Sonogashira-Kupplung von Arylchloriden. Hierzu wurden zunächst anhand der bisherigen Erkenntnisse einige Überlegungen angestellt.

1. Existiert ein geeignetes Lösungsmittel bzw. Zweiphasensystem ?

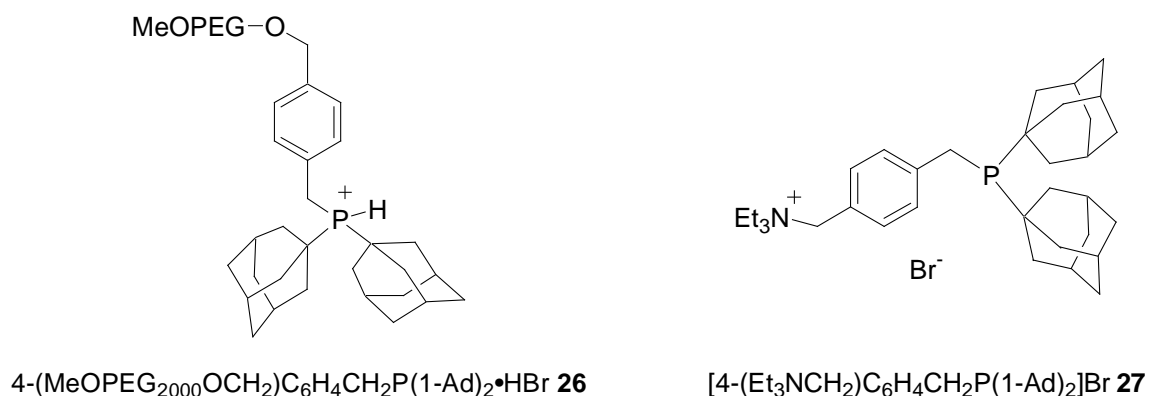
Diese Frage konnte eindeutig mit ja beantwortet werden. Nicht nur die ausgezeichneten Ergebnisse bei der Umsetzung von Arylbromiden, sondern auch die ersten Screeningversuche mit Arylchloriden zeigen, dass DMSO das Lösungsmittel der Wahl für die gestellten Anforderungen ist. Sowohl der hohe Siedepunkt, als auch die praktisch vollständige Unmischbarkeit mit Alkanen wie n-Heptan machen DMSO zu einem idealen Kandidaten für weitere Untersuchungen.

2. Existiert ein geeignet modifizierter Phosphin-Ligand ?

Wie die Ergebnisse des vorherigen Kapitels zeigen, existieren mit P^tBu_3 und $(1-Ad)_2P^{Bn}$ zwei effektive Liganden für die Sonogashira-Kupplung von Chloraromaten in DMSO. Zwar zeigt ersteres besonders bei elektronenreichen Arylchloriden eine etwas höhere Aktivität, jedoch erscheint die Darstellung eines geeigneten Derivats für die Zweiphasenkatalyse schwierig.

Deshalb sollten Untersuchungen mit Derivaten des Di-(1-Adamantyl)-benzylphosphins durchgeführt werden, da bereits die beiden Verbindungen **26** und **27** aus den vorherigen Untersuchungen als geeignete Liganden für die Zweiphasenkatalyse verfügbar waren (Schema 5-1).

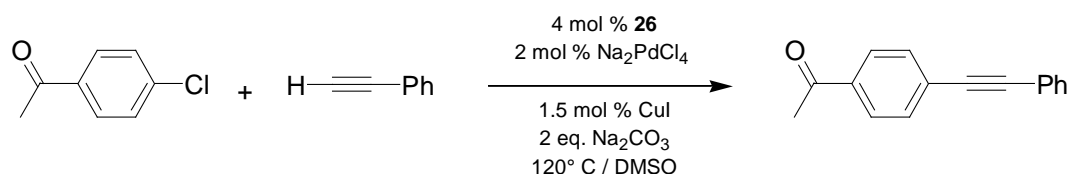
Schema 5-1



5.1 Zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylchloriden mit **26**

Es wurde eine Umsetzung von 4-Chloracetophenon mit Phenylacetylen durchgeführt.

Schema 5-2



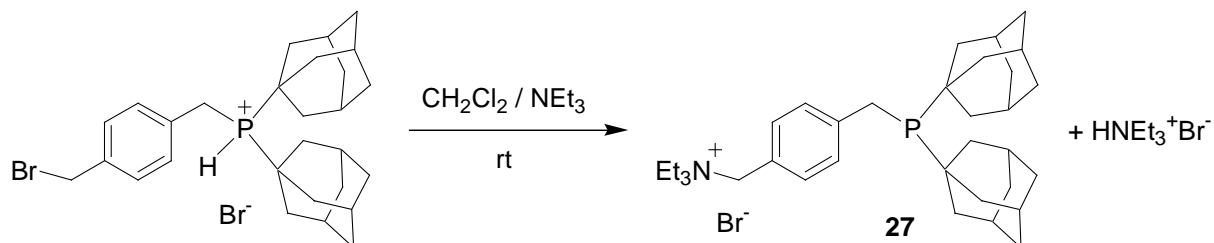
Per Reaktionskontrolle mittels GC konnte ein vollständiger Umsatz der Edukte nach 4 h im ersten Zyklus festgestellt werden. Allerdings zeigte ein ¹H-NMR des isolierten Rohproduktes die Bildung von Nebenprodukten an (≈ 40 %). Dieses Problem wurde schon bei der Zweiphasenkatalyse von Arylbromiden unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen beobachtet. Wiederum führt die Anwesenheit des Polyethers in Kombination mit Carbonat als Base zu einem drastischen Ausbeuteverlust. Aus diesem Grund wurde auf weitere Untersuchung mit MeOPEG₂₀₀₀-geträgerten Liganden verzichtet.

5.2 Kationische (1-Ad)₂PBn-Liganden

Mit [4-(Et₃NCH₂)C₆H₄CH₂P(1-Ad)₂]Br **27** war zwar schon ein kationischer Phosphin-Ligand bekannt, der als potentieller Kandidat für eine effiziente Zweiphasenkatalyse in Frage kam, aber verschiedene Probleme bei der Darstellung der Verbindung ließen es notwendig erscheinen, eine neue Synthesestrategie zu entwickeln.

Einer der gravierendsten Nachteile der Synthese von **27** liegt darin, dass aus dem oxidationsstabilen Phosphoniumsalz durch Deprotonierung mit NEt₃, das äußerst luftempfindliche, freie Di-(1-Adamantyl)-benzylphosphin freigesetzt wird.

Schema 5-3



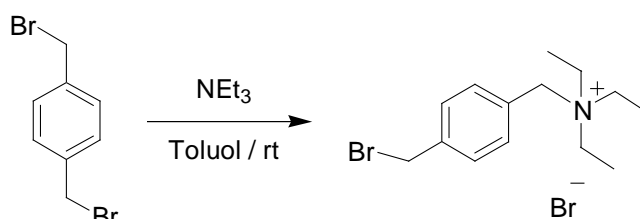
Als weiterer Nachteil ist außerdem das Entstehen des Nebenproduktes Triethylammoniumbromid zu nennen, dessen Abtrennung durch Waschen mit Wasser aufwendig ist und außerdem immer zur Bildung geringer Mengen (3-5 %) an Phosphinoxid führte.

Deshalb sollte eine modifizierte Synthese erarbeitet werden, die diese Probleme vermeidet.

Der erste Versuch bestand in der Umkehrung der Reihenfolge, in der die beiden CH₂Br-Gruppen substituiert werden.

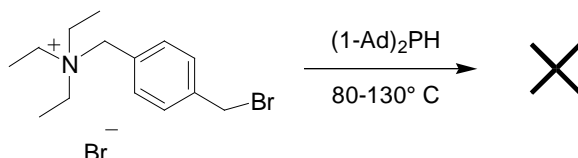
Das Zwischenprodukt 4-Brommethyl-benzyltriethylammoniumbromid wurde bei der Umsetzung von 1,4-Bis-(brommethyl)-benzol mit überschüssigem Triethylamin in Toluol in quantitativer Ausbeute erhalten. Das Produkt fällt aus der Lösung als kristalliner, farbloser Feststoff aus.

Schema 5-4



Aufgrund der Unlöslichkeit des erhaltenen quaternären Ammoniumsalzes in Toluol musste ein polareres Solvens für die anschließend geplante Reaktion mit (1-Ad)₂PH verwendet werden. Allerdings verliefen sämtliche Umsetzungen in DMF, DMA, CH₃CN, PhCN verschiedenen Alkoholen, und DMSO mit negativem Ergebnis. Entweder konnten nur Produktgemische isoliert werden, oder es erfolgte gar kein Umsatz.

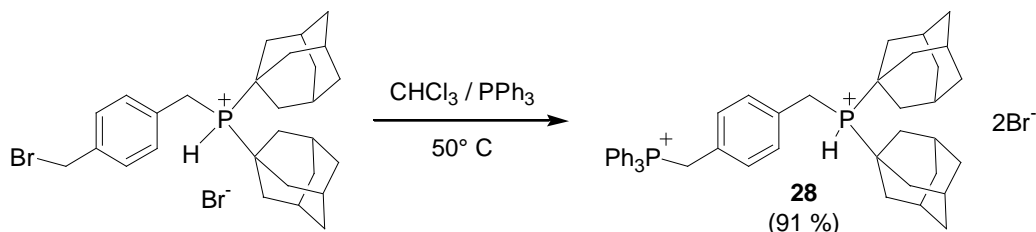
Schema 5-5



Da die erhoffte Vereinfachung der Synthese von **27** fehlgeschlagen war, sollte im Anschluss ein modifizierter Di-(1-Adamantyl)-benzylphosphinligand dargestellt werden. Dabei sollte die kationische Ankergruppe durch Reaktion mit einem Nucleophil geringer Basizität eingeführt werden, um eine Deprotonierung des tertiären Phosponiumsalzes in 4-(BrCH₂)C₆H₄CH₂P(1-Ad)₂•HBr **21** zu vermeiden. Für diesen Zweck erschien ein tertiäres, elektronenarmes (und dadurch auch schwach basisches) Phosphin wie z. B. PPh₃ als ideale Wahl.

Durch Reaktion von **21** mit überschüssigem Triphenylphosphin in Chloroform bei 50° C wurde [4-(Ph₃PCH₂)BnPH(1-Ad)₂Br₂ **28** in einer Ausbeute von 91 % erhalten. Das Produkt fällt aus der Reaktionslösung als farbloser, kristalliner Niederschlag aus und kann durch eine einfache Filtration und anschließendes Waschen mit CHCl₃ rein isoliert werden.

Schema 5-6



Das erhaltene Produkt ist wie erwartet nicht luftempfindlich und kann problemlos über mehrere Monate ohne merkliche Zersetzung gelagert werden.

Verbindung **28** wurde durch ^1H -, ^{13}C - und ^{31}P -NMR-Spektroskopie eindeutig charakterisiert.

Im ^1H -NMR von Verbindung **28** finden sich die Protonen der Adamantylreste als breites Multiplett zwischen 2.5 und 1.6 ppm. Die Protonen der $\text{CH}_2\text{P}(1\text{-Ad})$ -Gruppe bilden ein verbreitertes Signal bei 4.0 ppm. Die Protonen der CH_2PPh_3 -Gruppe finden sich als Dublett bei 5.3 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 16 Hz wieder. Die aromatischen Protonen bilden ein verbreitertes Multiplett im Bereich von 7.5 ppm. Das ^{13}C -NMR besteht aus zehn Signalen; einige Signale liegen wahrscheinlich unter denen des Lösungsmittels $\text{d}_6\text{-DMSO}$. Das ^{31}P -Spektrum zeigt zwei Singulettsignale bei 37.6 und 29.2 ppm.

5.3 Zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylchloriden mit kationisch geträgerten (1-Ad)₂PBn-Liganden

Es wurden sowohl aktivierte, elektronenarme, als auch deaktivierte, elektronenreiche Arylchloride mit Phenylacetylen und TIPS-Acetylen umgesetzt. Nach jedem Zyklus wurde, wie bei der zweiphasigen Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden (Abschnitt 3.17 und 3-19), mit n-Heptan extrahiert.

Schema 5-7

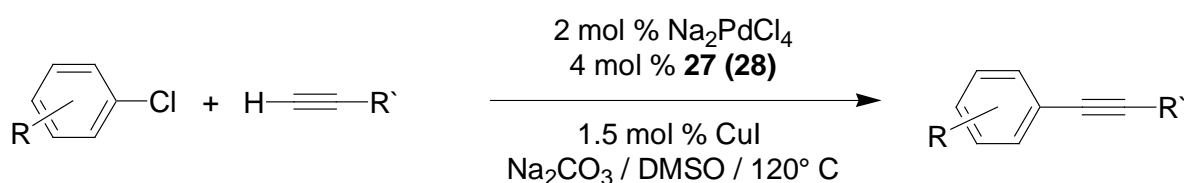


Tabelle 5-1 Extraktive,^{d)} zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylchloriden mit 27 / 28

Phosphin	R	R'	Zeit (h)	1 ^{a)} (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	Rest ^{b)} (%)	Ausbeute (%) ^{c)}	TON
27	4-CH ₃ CO	Ph	18	19	48	63	71	83	201	82	410
27	4-CH ₃ CO	TIPS	16	101	109	97	102	105	49	93	465
27	4-NO ₂	Ph	18	34	56	74	82	94	64	78	390
27	H	Ph	24	47	77	66	39	29	5	46	230
27	4-MeO	Ph	24	64	83	62	51	61	5	49	245
28	4-NO ₂	Ph	6	35	66	78	85	88	102	84	420
28	4-NO ₂	TIPS	14	40	64	75	78	79	24	72	360
28	4-CH ₃ CO	Ph	8	46	71	98	102	95	61	91	455
28	4-CH ₃ CO	TIPS	14	63	76	80	81	79	11	74	370
28	4-CF ₃	Ph	6	73	89	88	92	95	22	87	435
28	4-CF ₃	TIPS	14	67	78	85	90	90	10	77	385
28	H	Ph	24	35	51	49	55	60	8	45	225
28	4-Me	Ph	24	45	50	57	55	59	7	49	245
28	4-MeO	Ph	24	39	49	47	53	55	12	47	235

a) isolierte Menge Rohprodukt in der unpolaren Produktphase (= „Phasenausbeute“, die %-Zahl bezieht sich jeweils auf die Ausbeute eines Zyklus) b) isolierte Menge Rohprodukt nach Extraktion mit n-Heptan, wiederum bezogen auf einen Zyklus c) Ausbeute an reinem Produkt nach chromatographischer Reinigung, d) Die Menge an Extraktionsmittel (n-Heptan) betrug jeweils 2x10 mL

Wie Tabelle 5-1 entnommen werden kann, ist ein effektives Recycling des Katalysators möglich. Mit elektronenarmen Arylchloriden werden sehr gute Ergebnisse erzielt, wobei die erhaltenen Gesamtausbeuten über fünf Zyklen annähernd so hoch liegen wie die besten Ergebnisse, die mit dem Liganden (1-Ad)₂PBn **16** in Kapitel 4 erreicht werden konnten.

Bei der Kupplung elektronenreicher Substrate können immerhin noch Gesamtausbeuten von etwa 50 % erzielt werden, jedoch ist mit fortschreitender Anzahl der Katalysezyklen ein Aktivitätsverlust zu bemerken (GC), der sich allerdings in den extrahierten Rohausbeuten kaum bemerkbar macht. Der Grund für die nahezu gleichbleibenden Phasenausbeuten bei sinkendem Umsatz liegt in der jeweils noch in der DMSO-Phase vorhandenen Restmenge an Produkt aus den vorherigen Zyklen. Dieses wird sukzessive in den Folgezyklen extrahiert und täuscht so höheren Umsatz vor. Wie auch schon bei der Zweiphasenkatalyse von Bromaromaten beobachtet, können einfache 1-Alkine wie 1-Octin nicht über mehrere Zyklen gekuppelt werden. Der Katalysator verliert nach dem ersten Zyklus drastisch an Aktivität.

5.3.1 Variation der Reaktionsbedingungen

Anschließend sollte getestet werden, wo die Grenzen des Katalysators bezüglich Temperatur und Palladiumkonzentration liegen.

Schema 5-8

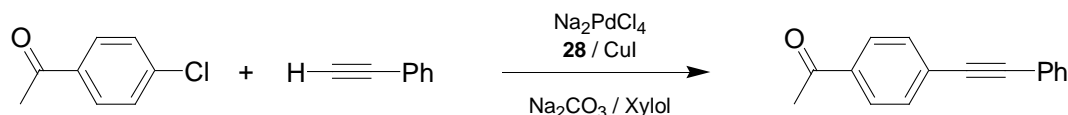


Tabelle 5-2 Variation der Reaktionstemperatur/Katalysatorkonzentration

	Zeit (h)	1 ^{a)} (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	Rest ^{b)} (%)	Ausbeute (%) ^{c)}
T = (100° C)	10	44 ^{d)}	68	88	99	102	58	82
1 % Pd	10	47	65	83	90	95	49	77

a) isolierte Menge Rohprodukt in der unpolaren Produktphase (= „Phasenausbeute“, die %-Zahl bezieht sich jeweils auf die Ausbeute eines Zyklus) b) isolierte Menge Rohprodukt nach Extraktion mit n-Heptan, wiederum bezogen auf einen Zyklus c) Ausbeute an reinem Produkt nach chromatographischer Reinigung, d) Die Menge an Extraktionsmittel (n-Heptan) betrug jeweils 2x10 mL

Zwar wurden alle vorherigen Reaktionen bei 120° C durchgeführt, jedoch zeigten weitere Reaktionsreihen mit 4-Chloracetophenon und Phenylacetylen, dass bei aktivierten Chloraromaten 100° C ausreichend sind, wenn auch unter geringen Ausbeuteverlusten (82 %). Eine Absenkung der Pd-Konzentration auf 1 mol % ermöglicht bei einer Reaktionstemperatur von 120° C ebenfalls eine effektive Kupplung mit einer durchaus ansprechenden Ausbeute von 77 %.

5.3.2 TOF-Messung über fünf Zyklen

Abschließend wurde - analog zu den Untersuchungen in Kapitel 3.20.3 - eine Überprüfung der TOF über fünf Zyklen durchgeführt. Grafik 5-1 und Tabelle 5-3 zeigen die erhaltenen Ergebnisse.

Grafik 5-1 Entwicklung der TOF über fünf katalytische Zyklen (Zahlenwerte siehe Tabelle 5-3)

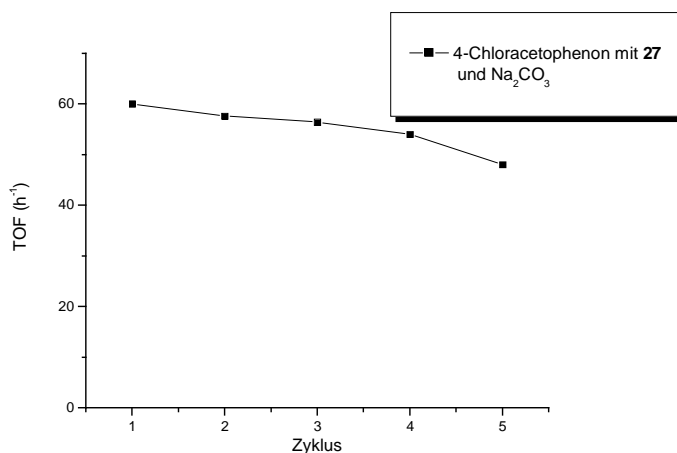


Tabelle 5-3

	TOF (h ⁻¹)
1	60
2	58
3	56
4	54
5	48

Wie in den Untersuchungen mit Arylbromiden nimmt die TOF über fünf Zyklen nur geringfügig ab. Sie beträgt im letzten Zyklus immerhin noch 80 % des Ausgangswerts. Vergleicht man mit den Daten aus Kapitel 3.20.3, so ist dies ein durchaus befriedigendes Ergebnis. Die erhaltenen Resultate der TOF-Untersuchungen können als weiterer Beleg für die hohe Leistungsfähigkeit der Sonogashira-Kupplung mit kationischen Phosphinen des (1-Ad)₂PBn-Typs gewertet werden.

Eine Untersuchung der Rohprodukte auf Pd- und Cu-Leaching mittels TRFA ergab wie bei den Arylbromiden eine Retention des Katalysators von zumindest 99.95 % in der DMSO-Phase.

5.4 Fazit

Mit den beiden kationischen Phosphin-Liganden [4-(Et₃NCH₂)BnP(1-Ad)₂]Br **27** und [4-(Ph₃PCH₂)BnPH(1-Ad)₂]Br₂ **28** können elektronenarme Arylchloride unter den Bedingungen der extraktiven, zweiphasigen Sonogashira-Kupplung in sehr guten Ausbeuten über fünf Zyklen mit Phenylacetylen und TIPS-Acetylen gekuppelt werden. Der Katalysator behält zumindest bei der Umsetzung elektronenarmer

Arylchloride über alle fünf Reaktionszyklen seine hohe Aktivität, was durch TOF-Messungen bestätigt werden konnte. Bei der Kupplung elektronenreicher Chloraromaten werden immerhin noch Ausbeuten von bis zu 50 % erreicht. Allerdings muss eine signifikante Abnahme der Aktivität des Katalysators verzeichnet werden. Das Leaching des Katalysators in die Produktphase kann mit weniger als 0.05 % als vernachlässigbar eingestuft werden.

Die hier vorgestellten Katalysatorsysteme besitzen eine etwas geringere Aktivität als das Stammsystem mit (1-Ad)₂PBn **16**, jedoch tritt der Unterschied erst nach mehreren Reaktionszyklen und nur bei deaktivierten Substraten signifikant zu Tage.

Ein weiterer Pluspunkt für die hier beschriebene Zweiphasenkatalyse liegt in der Verwendung einer ausgesprochen preisgünstigen Base wie Na₂CO₃ und eines billigen Lösungsmittels wie DMSO bzw. Extraktionsmittels wie n-Heptan.

Laut einer Berechnung, die von Beller angestellt wurde, erhöht die Verwendung von 2 mol % eines Pd-Katalysators die Kosten eines Produktes mit einer Molekülmasse von 200 g/mol um über 220 €/kg. Dies entspricht Mehrkosten von **44 €/mol**. Würde statt Na₂CO₃ die - in Pd-Kreuzkupplungen keineswegs selten benutzte - Base Cs₂CO₃ in äquimolarer Menge zur Reaktion verwendet werden, so entstünden weitere Kosten von ca. **200 €/mol**, ein Betrag, der also die Kosten für den Katalysator deutlich übersteigt. Außerdem wird durch die Wiederverwendung des Katalysators über fünf Reaktionszyklen die effektiv benötigte Menge an Pd auf 0.4 mol % verringert, so dass die Kosten für das verwendete Edelmetall nur knapp **11 €/mol** betragen, der Einsatz preisgünstiger Chloraromaten tut ein übriges zur Kostensenkung. Die Verwendung von reinem n-Heptan ist außerdem nicht unbedingt notwendig. Statt n-Heptan kann mit praktisch gleichen Ergebnissen ein Gemisch aus Alkanen (Petrolether) verwendet werden.

Weiterhin bleibt positiv zu vermerken, dass auch aus ökologischen Gesichtspunkten der hier vorgestellte Katalysator sehr interessant ist. Sowohl das Lösungsmittel der Reaktion (DMSO) als auch das im Anschluss verwendete Extraktionsmittel (n-Heptan) sind ökologisch relativ unbedenklich und können nahezu vollständig wiederverwendet werden. Als einzig echte „Abfallprodukte“ fallen NaHCO₃ und NaCl in größeren Mengen an.

6 Experimental

6.1 General

All solvents were purified according to literature procedures,¹³⁸ degassed and stored over Linde type 3 Å molecular sieves. All reagents for ligand synthesis were commercially available or prepared according to literature procedures.^{87b), 88, 99, 126b)} Solid bases were dried in vacuum at 80° C, except Na₂CO₃, which was used as received. All Pd-compounds, aryl halides and alkynes were used as received. All reactions were carried out under a blanket of Argon using standard Schlenk techniques. Column chromatography was carried out on silica MN60 (63-200 µm), tlc on Merck plates coated with silica gel 60, F254.

Gas chromatography: Perkin Elmer, Autosystem.

NMR Spectroscopy: Spectra were recorded at 293 K with a Bruker AC 300 (¹H-NMR 300 MHz, ¹³C-NMR 75 MHz) or a Bruker 200 AC (¹H-NMR 200 MHz, ³¹P-NMR 81 MHz) spectrometer. ¹H-NMR were referenced to residual protonated impurities in the solvent, ¹³C-NMR to the solvent signal (CDCl₃ : δ_H = 7.24 ppm, δ_C = 77.0 ppm, d₆-dmsO: δ_H = 2.49 ppm, δ_C = 40.8 ppm, d₆-acetone: δ_H = 2.04 ppm, δ_C = 29.8 ppm, 206.3 ppm, D₂O: δ_H = 4.65 ppm) and ³¹P-NMR spectra were referenced to PMe₃ (38 % in benzene δ = -62 ppm) as an external standard.

TXRF: Seifert EXTRA I with a Mo-target X-ray tube, Si(Li)-detector (Kevex) and multichannel analyzer (TN 1750, Tracor Northern).¹³⁹

6.2 MeOPEG₂₀₀₀OTs and MeOPEG₂₀₀₀OMes (1) and (2)

Modified from the literature procedure by Bogdanovic et al.^{87b)} A solution of MeOPEG₂₀₀₀OH (20 g, 10 mmol), triethylamine (2.02 g, 20 mmol) and the respective sulfonylchloride (15 mmol) in dry CH₂Cl₂ (200 mL) was stirred for 10 h at rt. The reaction mixture was added to a separatory funnel containing CH₂Cl₂ (800 mL) and water (100 mL). The organic layer was washed two times with water (100 mL), dried over MgSO₄ and evaporated to yield a sticky, pale yellow solid. The solid was stirred with diethyl ether (200 mL) for 2 h, filtered and washed again with diethyl ether to remove traces of excess amine and sulfonylchloride. Drying in vacuum yielded the desired products as nearly colorless solids.

6.2.1 *MeOPEG₂₀₀₀OTs (1)*

[Reactant: TsCl, (2.86 g, 15 mmol)], Yield: 19.6 g (91 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.81 and 7.36 (AA'BB', 4 H, ³J = 8.4 Hz, ArH), 4.31-4.21 (m, 2 H, SO₂OCH₂), 3.80-3.45 (m, ≈170-180 H, PEGH), 3.32 (s, 3 H, CH₃OPEG), 2.35 (s, 3 H, CH₃Ar).

6.2.2 *MeOPEG₂₀₀₀OMes (2)*

[Reactant: MesCl, (1.72 g, 15 mmol)], Yield: 17.9 g (86 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4.35-4.28 (m, 2 H, SO₂OCH₂), 3.80-3.45 (m, ≈170-180 H, PEGH), 3.32 (s, 3 H, CH₃OPEG), 3.03 (s, 3 H, CH₃SO₂).

¹H-NMR showed quantitative loading of the polymer with OTs or OMe.

6.3 4-Hydroxyphenyl-diphenylphosphine (3)

This compound was prepared according to a procedure reported by Stelzer et al.⁸⁸ with a modified workup. The crude product was filtered over a column of silica with cyclohexane/ethyl acetate 4:1 to yield 4-hydroxyphenyl-diphenylphosphine **3** as a pale yellow solid in 92 % yield (literature 67 %).

6.4 4-(MeOPEG₂₀₀₀O)C₆H₄PPh₂ (4)

Modified from a literature procedure by Janda et al.^{87a)} MeOPEG₂₀₀₀OMes **2** (10.4 g, 5 mmol), 4-hydroxyphenyl-diphenylphosphine **3** (2.09 g, 7.5 mmol) and K₂CO₃ (2.8 g, 20.2 mmol) in CH₃CN (100 mL) were stirred under reflux for 14 h. The mixture was cooled to rt and filtered over celite. The solvent was removed in vacuum and the brownish residue was dissolved in warm ethanol (25 mL). Upon the addition of diethyl ether (100 mL) and cooling to 4° C the product precipitated. The precipitate was collected by filtration, suspended in diethyl ether (100 mL), stirred for 2 h at rt and filtered again to obtain the pure product as a pale yellow powder, which was dried in vacuum. Yield: 10.1 g (85 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.54-7.25 (m, br, 12 H, ArH), 6.93 (d, 2 H, ³J = 7.9 Hz, ArH), 4.14, (m, 2 H, α-CH₂), 3.9-3.4 (m, ≈170-180 H, PEGH), 3.34 (s, 3 H, CH₃OPEG).

³¹P-NMR (CDCl₃): δ -6.9.

¹H-NMR showed 90-95 % loading of the polymer with the phosphine.

6.5 [4-(MeOPEG₂₀₀₀O)C₆H₄PPh₂]₂PdCl₂ (5)

4-(MeOPEG₂₀₀₀O)C₆H₄PPh₂ **4** (2.76 g, 1 mmol) and (CH₃CN)₂PdCl₂ (130 mg, 0.5 mmol) were stirred in CH₂Cl₂ (10 mL) for 15 min to yield a yellow solution. The solvent was removed in vacuum and the sticky residue was treated with diethyl ether

(25 mL) until a fine yellow powder remained. The diethyl ether was removed by decantation and the product was dried in vacuum. Yield: 2.80 g (99 %).

^{31}P -NMR showed quantitative conversion.

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7.69-7.52 (m, 6 H, ArH), 7.40-7.22 (m, 6 H, ArH), 6.86 (d, 2 H, $^3J = 7.4$ Hz, ArH), 4.14, (m, 2 H, $\alpha\text{-CH}_2$), 3.9-3.4 (m, ≈ 170 -180 H, PEGH), 3.34 (s, 3 H, CH_3OPEG).

^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 34.4.

6.6 General procedure for the biphasic Sonogashira-coupling of aryl iodides

To a thoroughly deoxygenated mixture of n-heptane (10 mL), acetonitrile (10 mL) and triethylamine (4 mL) were added the aryl iodide (1.5 mmol), the acetylene (1.7 mmol), **4** (35 mg, 1 mol %), **5** (70 mg, 2 mol %), CuI (6 mg, 2 mol %) and K_2CO_3 (210 mg, 1.5 mmol). The mixture was heated under reflux until the starting materials were consumed (tlc). After cooling to rt the upper layer was separated via canula and evaporated to yield the crude product.

The reaction vessel was recharged with degassed n-heptane (10 mL), triethylamine (2 mL), K_2CO_3 (210 mg, 1.5 mmol) and the two substrates and another reaction cycle was started.

After the last cycle, the lower phase was extracted 3-5 times with n-heptane (10 mL) to isolate the remaining crude product.

The crude products were combined and purified by column chromatography on silica (n-heptane) to yield the pure compounds as pale yellow oils or solids.

6.7 Di-(1-adamantyl)-chlorophosphine (6)

(1-Ad) $_2\text{PH}$ (12.1 g, 40 mmol) in dry, degassed CCl_4 (100 mL) was stirred at 50° C for 6 h. After removal of the solvent and drying in vacuum, the pure product was obtained as a colorless powder with identical spectroscopic data as reported by Schmutzler et al.⁹⁹ Yield: 13.5 g (100 %).

6.8 General procedure for the preparation of MeOPEG-phosphinites (7) and (8)

Neat MeOPEG₂₀₀₀OH (5.1 g, 2.5 mmol) was heated to 100° C and evacuated for 1 h to remove traces of water. A total of 5.01 g (2.5 mmol) remained. After addition of dry thf (100 mL) the glassy polymer was dissolved with the aid of an ultrasonic bath. To the clear solution was carefully added NaH (50 wt % in mineral oil, 600 mg, 12.5 mmol) at rt under vigorous stirring. After the gas had ceased (10 min), the respective chlorophosphine (3 mmol) was added with vigorous stirring. The reaction was monitored with ³¹P-NMR-spectroscopy. After completion of the reaction (1-2 h), the mixture was filtered through celite under argon, the solvent was removed in vacuum. The sticky solid was treated with degassed diethyl ether (100 mL) for 30 min with vigorous stirring and filtered to remove residual chlorophosphine. After drying in vacuum the respective MeOPEG₂₀₀₀-phosphinites were obtained as nearly colorless powders.

6.8.1 MeOPEG₂₀₀₀OP^tBu₂ (7)

[Reactant: ^tBu₂PCl, (550 mg, 3 mmol)], Yield: 4.61 g (86 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.80-3.45 (m, ≈170-180 H, PEGH), 3.32 (s, 3 H, CH₃OPEG), 1.21 (d, 18 H, ³J_{PH} = 12.2 Hz, PC(CH₃)₃).

³¹P-NMR (CDCl₃): δ 162.2.

¹H-NMR showed 85 % loading of the polymer with the phosphinite.

6.8.2 MeOPEG₂₀₀₀OP(1-Ad)₂ (8)

[Reactant: 1-Ad)₂PCl, (1.0 g, 3 mmol)], Yield: 4.54 g (79 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.80-3.45 (m, ≈170-180 H, PEGH), 3.32 (s, 3 H, CH₃OPEG), 2.40-1.55 (m, 30 H, AdamantylH).

³¹P-NMR (CDCl₃): δ 156.0.

^1H -NMR showed 78 % loading of the polymer with the phosphinite.

6.9 General procedure for the preparation of MeOPEG-phosphines (9) and (10)

MeOPEG₂₀₀₀ **12** (1.0 g, 0.47 mmol) and the respective secondary phosphine (1 mmol) were dissolved in toluene (50 mL) and heated to 90° C for 14 h. The warm reaction mixture was filtered over celite, concentrated to about 15 mL in vacuum and added to diethyl ether (100 mL) with vigorous stirring. The precipitate was collected by filtration, washed with diethyl ether and dried in vacuum.

6.9.1 MeOPEG₂₀₀₀P^tBu₂•HI (9)

[Reactant: ^tBu₂PH, (360 mg, 2 mmol)], Yield: 940 mg (79 %).

^1H -NMR (CDCl₃): δ 3.8-3.4 (s, br, 170-180 H, PEGH), 3.31 (s, 3 H, CH₃OPEG), 1.32 (d, 18 H, ³J_{PH} = 14.3 Hz, PC(CH₃)₃).

^{31}P -NMR (CDCl₃): δ 33.4.

^1H -NMR showed 45 % loading of the polymer with the phosphine.

6.9.2 MeOPEG₂₀₀₀P(1-Ad)₂•HI (10)

[Reactant: (1-Ad)₂PH, (600 mg, 2 mmol)], Yield: 1.05 g (90 %).

^1H -NMR (CDCl₃): δ 3.8-3.4 (s, br, 170-180 H, PEGH), 3.34 (s, 3 H, CH₃OPEG), 2.4-1.6 (m, 30 H, AdamantylH).

^{31}P -NMR (CDCl₃): δ 35.2.

^1H -NMR showed 82 % loading of the polymer with the phosphine.

6.10 MeOPEG₂₀₀₀Cl (11)

To a solution of MeOPEG₂₀₀₀OH (10 g, 5 mmol) in dry CH₂Cl₂ (100 mL) was added thionyl chloride (2.4 g, 20 mmol) at rt. The mixture was stirred for 2 h at rt and the volatiles were evaporated. Diethyl ether (100 mL) was added and the crude product was vigorously stirred for 30 min to yield a fine powder which was filtered off. The procedure was repeated three times to remove all excess thionyl chloride. After drying in vacuum the product was obtained as a faintly yellow powder. Yield: 10.0 g (99 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.86 (m, 2 H, ClCH₂), 3.80-3.45 (m, ≈170-180 H, PEGH), 3.32 (s, 3 H, CH₃OPEG).

6.11 MeOPEG₂₀₀₀Cl (12)

A mixture of **11** (5.0 g, 2.5 mmol) and NaI (1.88 g, 12.5 mmol) in dry acetone (150 mL) was heated under reflux for 48 h. Precipitation of NaCl and some polymer occurred after a few minutes. After cooling to rt, the mixture was filtered, washed with acetone (3x50 mL) and evaporated to dryness. After drying in vacuum the product was obtained as a pale yellow powder. Yield: 3.92 g (75 %)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.80-3.45 (m, ≈170-180H, PEGH), 3.32 (s, 3 H, CH₃OPEG).

Unfortunately, no evidence for the presence of a CH₂I-group could be obtained due to a possible isochrony of this group and the polymers main signal in the range of 3.8 to 3.4 ppm.

6.12 General procedure for the synthesis of Alkyl-di-(1-adamantyl)phosphonium-halides and Alkyl-di-^tbutylphosphonium-halides

(1-Ad)₂PH (1.21 g, 4 mmol) or ^tBu₂PH (585 mg, 4 mmol) and the respective alkyl halide (5 mmol) were dissolved in toluene (20 mL) and stirred at 90° C. In all reactions precipitation of the product started after a few minutes. The reaction mixture was heated for a total of 14 h. After cooling to rt the product was filtered through a fritted funnel and washed with toluene (20 mL) and diethyl ether (3x20 mL). After drying in vacuum the phosphonium-salts were obtained as colorless powders.

6.12.1 Me₂^tBuSiO(CH₂)₄P^tBu₂•HI (13)

[Reactant: Me₂^tBuSiO(CH₂)₄I, (1.57 g, 5 mmol)], yield: 1.55 g (84 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.57 (dt, 1 H, ¹J_{PH} = 458 Hz, ³J_{PH} = 4.2 Hz, PH), 3.63 (t, 2 H, ³J = 5.8 Hz, OCH₂), 2.58-2.43 (m, 2 H, CH₂P), 1.75-1.43 (m, 4 H, CH₂CH₂), 1.58 (d, 18 H, ³J_{PH} = 15.6 Hz, PC(CH₃)₃) 0.73 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), -0.02 (s, 6H, SiCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 61.7, 34.7 (d, ³J_{PC} = 12.7 Hz), 31.4 (d, ¹J_{PC} = 19.5 Hz), 29.7 (d, ²J_{PC} = 13.5 Hz), 26.6 (d, ²J_{PC} = 16.4 Hz), 26.1, 20.9 (d, ¹J_{PC} = 18.7 Hz), 18.0, -5.7.

³¹P-NMR (CDCl₃): δ 38.6.

6.12.2 Di-^tbutyl-benzyl-phosphoniumbromide, PhCH₂P^tBu₂•HBr (14)

[Reactant: Benzyl bromide, (0.86 g, 5 mmol)], yield: 1.09 g (85 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.05 (dt, 1 H, ¹J_{PH} = 484 Hz, ³J_{HH} = 6.3 Hz, PH), 7.70 (d, 2 H, ³J = 7.8 Hz, ArH), 7.40-7.23 (m, 3 H, ArH), 3.93 (dd, 2 H, ²J_{PH} = 13.7 Hz, ³J_{HH} = 6.3 Hz, ArCH₂), 1.53 (d, 18 H, ³J_{PH} = 16.0 Hz, PC(CH₃)₃).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 131.2 (d, $^2J_{\text{PC}} = 7.6$ Hz), 130.3 (d, $^3J_{\text{PC}} = 5.7$ Hz), 129.6, 128.2, 26.4 (d, $^1J_{\text{PC}} = 34.8$ Hz), 19.3 (d, $^1J_{\text{PC}} = 37.2$ Hz), 15.4 (d, $^2J_{\text{PC}} = 8.4$ Hz).

^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 32.4.

6.12.3 $\text{Me}_2^t\text{BuSiO}(\text{CH}_2)_4\text{P}(\text{1-Ad})_2\cdot\text{HI}$ (15)

[Reactant: $\text{Me}_2^t\text{BuSiO}(\text{CH}_2)_4\text{I}$ (1.57 g, 5 mmol)], yield: 2.32 g (94 %).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7.39 (dt, 1 H, $^1J_{\text{PH}} = 464$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, PH), 3.59 (t, 2 H, $^3J = 5.6$ Hz, OCH_2), 2.40-1.50 (m, 36 H, Adamantyl H and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 0.77 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -0.05 (s, 6H, SiCH_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 60.8, 38.7, 38.0, 36.1, 32.9, 27.5, 25.8, 23.3, 18.3, 12.0, -5.7.

^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 22.7.

6.12.4 Di-(1-adamantyl)-benzyl-phosphoniumbromide $\text{PhCH}_2\text{P}(\text{1-Ad})_2\cdot\text{HBr}$ (16)

[Reactant: Benzyl bromide, (0.86 g, 5 mmol)], yield: 1.75 g (92 %).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7.95 (dt, 1 H, $^1J_{\text{PH}} = 478$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, PH), 7.63 (d, 2 H, $^3J = 7.2$ Hz, ArH), 7.40-7.10 (m, 3 H, ArH), 3.83 (dd, 2 H, $^2J_{\text{PH}} = 13.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, ArCH_2), 2.40-1.55 (m, 30 H, Adamantyl H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 130.7 (d, $^2J_{\text{PC}} = 7.5$ Hz), 130.3 (d, $^3J_{\text{PC}} = 5.8$ Hz), 129.6, 128.2, 38.6, 38.2, 35.6, 27.6, 19.6 (d, $^1J_{\text{PC}} = 37.2$ Hz).

^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 23.6.

6.12.5 Di-(1-adamantanyl)-(4-bromomethyl-benzyl)-phosphoniumbromide, 4-BrCH₂C₆H₄CH₂P(1-Ad)₂•HBr (21)

[Reactant: 1,4-(CH₂Br)₂-C₆H₄, (1.00 g, 3.79 mmol)], yield: 1.97 g (92 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.14 (dt, 1 H, ¹J_{PH} = 478 Hz, ³J_{HH} = 5.8 Hz, PH), 7.6 (d, 2 H, ³J = 7.8 Hz, ArH), 7.34 (d, 2 H, ³J = 7.8 Hz, ArH), 4.40 (s, 2 H, CH₂Br), 3.78 (dd, 2 H, ²J_{PH} = 13.2 Hz, ³J_{HH} = 5.8 Hz, CH₂P), 2.4-1.6 (m, 30 H, 1-AdamantylH).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 136.7, 132.1 (d, ³J_{PC} = 5.4 Hz), 130.1 (d, ²J_{PC} = 7.9 Hz), 38.7, 38.3, 37.4, 35.6, 27.6, 19.3 (d, ¹J_{PC} = 37.0 Hz).

³¹P-NMR (CDCl₃): δ 23.1.

6.12.6 Di-(1-adamantyl)4-bromobenzyl-phosphoniumbromide, 4-BrC₆H₄CH₂P(1-Ad)₂•HBr (23)

[Reactant: 4-Bromobenzyl bromide, (1.25 g, 5 mmol)], yield: 1.96 g (89 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.32 (dt, 1 H, ¹J_{PH} = 480 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, PH), 7.60 (d, 2 H, ³J = 8.2 Hz, ArH), 7.48 (d, 2 H, ³J = 8.2 Hz, ArH), 3.75 (dd, 2 H, ²J_{PH} = 13.1 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, ArCH₂), 2.40-1.55 (m, 30 H, AdamantylH).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 132.7, 132.1 (d, ³J_{PC} = 5.7 Hz), 130.1 (d, ²J_{PC} = 7.6 Hz), 38.7, 38.3, 35.6, 27.6, 19.1 (d, ¹J_{PC} = 37.8 Hz).

³¹P-NMR (CDCl₃): δ 23.3.

6.13 General procedure for the preparation of Di-(1-adamantyl)- and Di-^tbutyl-arylphosphines

To the freshly prepared Grignard reagent from bromobenzene (1.46 g, 10 mmol) or 4-(Me^tBuSiO)-bromobenzene (2.87 g, 10 mmol) and Mg turnings (270 mg, 11.1 mmol) in thf (50 mL), was added CuBr (1.44 g, 10 mmol) at rt. The mixture was stirred for 20 min to effect a complete transmetalation. After addition of the respective chlorophosphine (10 mmol) the mixture was heated under reflux for 14 h. The solvent was removed in vacuum, the dark residue was extracted with hot cyclohexane and filtered to yield a yellow solution, containing the product as its Cu(I)-complex. This solution was extracted repeatedly with 35 % aqueous ammonia (or 10 % aqueous solution of ethylene diamine) (50 mL) until the aqueous phase remained colorless. After drying of the organic layer (MgSO₄) and removal of the solvent in vacuum, the crude product was obtained as a yellow, sticky solid which was recrystallized from ethanol or acetonitrile to yield the respective products as faintly yellow, crystalline powders.

6.13.1 *PhP^tBu₂* (17)

[Reactant: ^tBu₂PCl, (1.81 g, 10 mmol)], yield: 1.53 g (69 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.63-7.42 (m, 2 H, ArH), 7.30-7.20 (m, 3 H, ArH), 1.33 (d, 18 H, ³J_{PH} = 13.8 Hz, PC(CH₃)₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 136.3, 131.5, 127.9, 126.9, 27.3, 19.6.

³¹P-NMR (CDCl₃): δ 37.3.

6.13.2 *PhP(1-Ad)₂* (18)

[Reactant: (1-Ad)₂PCl, (3.37 g, 10 mmol)], yield: 2.46 g (65 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.65-7.45 (m, 2 H, ArH), 7.30-7.20 (m, 3 H, ArH), 2.10-1.55 (m, 30 H, AdamantylH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 134.5, 130.9, 128.8, 127.3, 42.4, 36.6, 34.8, 28.9.

$^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): δ 41.2.

6.13.3 4-($\text{Me}_2^t\text{BuSiO}$) PhP^tBu_2 (19)

[Reactant: $^t\text{Bu}_2\text{PCl}$, (1.81 g, 10 mmol)], yield: 1.53 g (66 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.61 ("t", 2 H, $^3J_{\text{PH}} = ^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, ArH), 6.72 (d, 2 H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, ArH), 1.34 (d, 18 H, $^3J_{\text{PH}} = 13.6$ Hz, $\text{PC}(\text{CH}_3)_3$), 0.93 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (s, 6 H, SiCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 155.3, 131.5, 129.8, 119.6, 27.7, 21.3, 20.0, -5.8.

$^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): δ 36.8.

6.13.4 4-($\text{Me}_2^t\text{BuSiO}$) $\text{PhP}(1\text{-Ad})_2$ (20)

[Reactant: $(1\text{-Ad})_2\text{PCl}$, (3.37 g, 10 mmol)], yield: 3.20 g (63 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.67-7.38 (m, 2 H, ArH), 6.78 (d, 2 H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, ArH), 2.18-1.55 (m, 30 H, AdamantylH), 0.95 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.19 (s, 6 H, SiCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 155.3, 130.5, 129.9, 119.6, 27.3, 41.8, 39.0, 37.6, 28.0, 18.3, -5.9.

$^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): δ 39.5.

6.14 General procedure for the room temperature Sonogashira-coupling of aryl bromides

The respective phosphine (4 mol %), $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$ (11.5 mg, 2 mol %), CuI (3.8 mg, 1.3 mol %) and HN^iPr_2 (0.3 mL, 2.1 mmol) were added to thf or toluene (2 mL). The mixture was sonicated until all compounds had dissolved (5-10 min). The respective aryl bromide and acetylene were added and the mixture was stirred at rt. Precipitation of $\text{HN}^i\text{Pr}_2\cdot\text{HBr}$ occurred after a few minutes. After 20 h the reaction mixture was filtered over celite, evaporated to dryness and purified by chromatography on silica.

6.15 General procedure for the combined solvent/base-screening on the Sonogashira-coupling of aryl bromides

The respective base (3 mmol), $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$ (11.5 mg, 2 mol %), CuI (3.8 mg, 1.3 mol %) and the respective phosphine (4 mol %) were added to the respective solvent (2 mL). 4-bromoanisole (1.5 mmol) and the respective acetylene (1.8 mmol) were added, the mixture was stirred at 80° C and monitored by tlc. If high conversion was observed after 16 h, the reaction mixture was poured into water (10 mL) and extracted with diethyl ether (25 mL). The organic phase was washed with water (2x10 mL), dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to dryness. The crude products were purified by chromatography on silica.

6.16 $\text{MeOPEG}_{2000}\text{OCH}_2\text{CCH}$ (22)

To a solution of $\text{MeOPEG}_{2000}\text{OH}$ (10 g, 5 mmol) in thf (50 mL) was added NaH (50 wt % suspension in mineral oil, 960 mg, 20 mmol). The mixture was stirred for 1 h at rt and then allowed to settle for at least 6 h. The clear, yellowish solution was transferred carefully into another flask via canula and propargyl bromide (3 g, 20.2 mmol) was added. The mixture turned dark immediately and a colorless solid (NaBr) precipitated. After 3 h of stirring the mixture was filtered over celite, evaporated to a total volume of about 10 mL and added to diethyl ether (150 mL).

The precipitate was filtered, washed with diethyl ether and dried to yield the product as a pale yellow powder. Yield: 9.6 g (94 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4.12 (d, 2 H, $^4J = 2.4$ Hz, OCH₂CCH), 3.80-3.45 (m, \approx 170-180 H, PEGH), 3.31 (s, 3 H, CH₃OPEG), 2.38 (t, 1 H, $^4J = 2.4$ Hz, CCH).

¹H-NMR showed quantitative loading of the polymer with OCH₂CC.

6.17 4-(MeOPEG₂₀₀₀OCH₂CC)C₆H₄CH₂P(1-Ad₂) (24)

A mixture of MeOPEG₂₀₀₀OCH₂CCH **22** (2.0 g, 0.98 mmol) and 4-bromobenzyl-di-(1-adamantyl)-phosphoniumbromide **23** (600 mg, 1.09 mmol) in dmsO (50 mL), HNⁱPr₂ (10 mL), (PhCN)₂PdCl₂ (8.0 mg, 2 mol %) and CuI (2.6 mg, 1.5 mol %) was heated to 80° C for 24 h. After cooling to rt the solution was filtered over celite and the solvent was removed in vacuum. The crude product was dissolved in a small amount of warm, degassed ethanol (10 mL). Upon addition of degassed diethyl ether (100 mL) and cooling to 4° C the product precipitated. The precipitate was collected by filtration, suspended in diethyl ether (50 mL) stirred for 2 h, filtered and dried in vacuum. Yield: 2.1 g (85 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.35-7.20 (m, 4 H, ArH), 4.52 (s, 2 H, OCH₂CC), 3.9-3.4 (m, br, \approx 170-180 H, PEGH), 3.28 (s, 3 H, CH₃OPEG), 2.98 (d, 2 H, $^2J_{PH} = 13.2$ Hz, PCH₂CC), 2.15-1.55 (m, 30 H, AdamantylH).

³¹P-NMR (CDCl₃): δ 32.7.

¹H-NMR showed 85-90 % loading of the polymer with the phosphine.

6.18 4-(MeOPEG₂₀₀₀OCH₂)C₆H₄CH₂Br (25)

To a solution of MeOPEG₂₀₀₀OH (10 g, 5 mmol) in thf (50 mL) was added NaH (50 wt % suspension in mineral oil, 960 mg, 20 mmol) and the mixture was stirred for 15 min at rt. Solid 1,4-di-(bromomethyl)-benzene (10 g, 37.8 mmol) was added and the resulting yellow solution stirred at rt for another 3 h. After filtration over celite the solution was concentrated to 20 mL in vacuum. Diethyl ether (100 mL) was added, yielding a pale yellow precipitate which was collected by filtration. To remove impurities (mainly excess 1,4-di-(bromomethyl)-benzene), the precipitate was suspended in diethyl ether (100 mL), stirred for 1 h and filtered again. This procedure was repeated 3-4 times until virtually all impurities had been removed (tlc). After drying in vacuum the desired product was obtained as a pale yellow powder. Yield: 9.7 g (89 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.3-7.1 (s, br, 4 H, ArH), 4.50 (s, 2H, ArCH₂O), 4.45 (s, 2 H, ArCH₂Br), 3.8-3.4 (s, br, 170-180 H, PEGH), 3.33 (s, 3 H, CH₃OPEG).

¹H-NMR showed quantitative etherification of the terminal OH group.

6.19 4-(MeOPEG₂₀₀₀OCH₂)C₆H₄CH₂P(1-Ad)₂•HBr (26)

4-(MeOPEG₂₀₀₀CH₂)C₆H₄CH₂Br **25** (4.4 g, 2 mmol) and (1-Ad)₂PH (1.2 g, 4 mmol) were dissolved in toluene (50 mL) and heated to 90° C for 14 h whereupon a small amount of colorless precipitate was formed. The warm reaction mixture was filtered over celite, concentrated to about 15 mL in vacuum and added to diethyl ether (60 mL) with vigorous stirring. The precipitate was collected by filtration, washed with diethyl ether and dried in vacuum. Yield: 4.6 g (92 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.55 (d, 2 H, ³J = 7.6 Hz, ArH), 7.32 (d, 2 H, ³J = 7.6 Hz, ArH), 4.50 (s, 2 H, ArCH₂O), 3.8-3.4 (s, br, 170-180 H, PEGH), 3.33 (s, 3 H, H₃COPEG), 2.4-1.6 (m, 30 H, AdH).

³¹P-NMR (CDCl₃): δ 23.7.

¹H-NMR showed 80-85 % loading of the polymer with the phosphine.

6.20 General procedure for the biphasic Sonogashira-coupling of aryl bromides

To thoroughly deoxygenated dmso (5 mL) were added 1.5 mmol of the respective halide, 1.8 mmol of the acetylene, **26** (75 mg, 2 mol %), Na₂PdCl₄ (4.5 mg, 1 mol %), Cul (2 mg, 0.7 mol %) and HNⁱPr₂ (0.5 mL, 3.5 mmol). The mixture was heated to 60° C until the starting materials were consumed (tlc). After cooling to rt n-heptane (2x10 mL) was added, stirred for 5 min and the upper layer separated via canula and evaporated to yield the crude product. The reaction vessel was recharged with HNⁱPr₂ (0.5 mL, 3.5 mmol) and the two substrates and another reaction cycle was started. After the last cycle, water (1 mL) was added to the dmso-layer, which was then extracted three times with n-heptane (10 mL) to isolate remaining product. The crude products from the different runs were combined and purified by column chromatography on silica (n-heptane or cyclohexane/ethyl acetate 4:1) to yield the respective pure compounds.

6.21 General procedure for the TOF-experiments over five cycles

To a mixture of Na₂PdCl₄ (2.2 mg, 0.5 mol %), **26** (45 mg, 1 mol %) or **27** (9 mg, 1 mol %) and Cul (1.0 mg, 0.4 mol %) in dmso (3 mL) and HNⁱPr₂ (0.5 mL, 3.6 mmol) held at 60° C were added the respective aryl bromide (1.5 mmol) and phenyl acetylene (220 µl, 2 mmol). The reaction was allowed to stir for the appropriate time (4-bromoanisole 30 min, bromobenzene 20 min and 4-bromoacetophenone for 10 min) and a sample of 50 µl was taken, which was added to a 0.043 M solution of diethyleneglycol-dibutyl ether in acetone (1 mL) and examined by GC. After taking the GC sample the reaction was reheated and run up to completion and the whole procedure repeated.

6.22 {4-[(Di-adamantan-1-yl-phosphanyl)-methyl]-benzyl}-triethyl-ammonium bromide (27)

To a degassed solution of **21** (1.80 g, 3.00 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) was added degassed NEt₃ (3.0 mL, 21.7 mmol). The mixture was stirred at rt for 24 h and the volatiles were removed in vacuo. The resulting precipitate was washed with degassed water (2x10 mL) and diethyl ether (1x10 mL) and dried in vacuum to yield the product as an off-white powder. Yield: 1.40 g (75 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.42 (s, br, 4 H, ArH), 4.62 (s, 2 H, ArCH₂N), 3.41 (q, 6 H, ³J = 7.8 Hz, NCH₂CH₃), 2.76 (d, 2 H, ²J_{PH} = 6.6 Hz ArCH₂P), 2.4-1.6 (m, 30 H, 1-AdH), 1.63 (t, 9 H, ³J = 7.8 Hz, CH₂CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 146.5, 132.2, 130.8, 130.7, 123.6, 61.4, 53.2, 46.3, 40.9, 36.9, 28.5, 27.8.

³¹P-NMR (CDCl₃): δ 32.3.

6.23 {4-[(Di-adamantan-1-yl-phosponium)-methyl]-benzyl}-triphenylphosphonium-dibromide (28)

A solution of **21** (1.8 g, 3.00 mmol) and PPh₃ (850 mg, 3.2 mmol) in CHCl₃ (15 mL) was heated to 50° C. After a few minutes a colorless precipitate was formed and stirring was continued for an overall time of 3 h. The precipitate was filtered off, washed with CHCl₃ (2x5 mL) and diethyl ether (2x10 mL). After drying in vacuum, the product was obtained as a colorless powder. Yield: 2.35 g (91 %).

¹H-NMR (DMSO): δ 8.34 (s, 1 H, PH), 7.95-7.55 (m, 15 H, PPh₃-ArH) 7.35 and 7.00 (AA'BB' 4 H, ³J = 7.6 Hz ArH), 5.25 (d, 2 H, ²J = 15.8 Hz ArCH₂PPh₃), 3.96 (s, br, 2 H, ArCH₂PAd), 2.20-1.55 (m, 30 H, AdamantylH).

¹³C-NMR (DMSO): δ 135.0, 134.0, 131.4, 130.0, 118.0, 37.6, 36.8, 36.0, 34.9, 26.8.
(some signals are possibly located under the solvent-signal)

³¹P-NMR (DMSO): δ 37.6 (s), 29.2 (s).

¹H-NMR (H₂O/d₆Aceton 1:1): δ 8.34 (s, 1 H, PH), 7.95-7.55 (m, 15 H, PPh₃-ArH), 7.35 and 7.00 (AA'BB', 4 H, ³J = 7.6 Hz ArH), 5.25 (d, 2 H, ²J = 15.8 Hz ArCH₂PPh₃), 3.96 (s, br, 2 H, ArCH₂PAd), 2.20-1.55 (m, 30 H, AdamantylH).

³¹P-NMR (H₂O/d₆Aceton 1:1): δ 25.6 (s, br), 19.8 (s, br).

6.24 General procedure for the biphasic Sonogashira-coupling of aryl chlorides

To thoroughly deoxygenated dmsO (3 mL) were added 1.5 mmol of the respective aryl chloride, 2.0 mmol of the acetylene, **27** (35 mg, 4 mol %) or **28** (50 mg, 4 mol %), Na₂PdCl₄ (9.0 mg, 2 mol %), CuI (4 mg, 1.5 mol %) and Na₂CO₃ (230 mg, 2.1 mmol). The mixture was heated to 120° C until the starting materials were consumed (GC). After cooling to rt n-heptane (2x10 mL) was added, stirred for 5 min and the upper layer separated via canula and evaporated to yield the crude product. The reaction vessel was recharged with Na₂CO₃ (230 mg, 2.1 mmol) and the two substrates and another reaction cycle was started. After the last cycle, water (1 mL) was added to the dmsO-layer which was extracted three times with n-heptane (10 mL) to isolate remaining product. The crude products from the different runs were combined and purified by column chromatography on silica (n-heptane or cyclohexane/ethyl acetate 4:1) to yield the respective pure compounds.

6.25 TOF-experiment for the coupling of 4-chloroacetophenone and phenyl acetylene over five cycles

To a mixture of Na_2PdCl_4 (4.4 mg, 1 mol %), **27** (18 mg, 2 mol %) and CuI (1.9 mg, 0.8 mol %) in dmso (3 mL) and Na_2CO_3 (320 mg, 3.0 mmol) held at 120° C were added 4-chloroacetophenone (195 μL , 1.5 mmol) and phenyl acetylene (220 μL , 2 mmol). The reaction was allowed to stir for 30 min and a sample of 50 μL was taken, which was added to a 0.043 M solution of diethyleneglycol-dibutyl ether in acetone (1 mL) and examined by GC. After taking the GC sample the reaction was reheated and run up to completion and the whole procedure repeated.

6.26 NMR-spectra of new coupling-products

Coupling products, which have already been published, were characterized by ^1H -NMR and found to be in good agreement with the spectroscopic data reported in the literature.^{63, 86, 95, 132, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148}

New compounds were characterized by ^1H -NMR and ^{13}C -NMR.

6.26.1 *1-Oct-1-ynyl-naphthalene (29)*

^1H -NMR (CDCl_3): δ 8.43 (d, 1 H, $^3J = 6.8$ Hz ArH), 7.91 (m, 2 H, ArH), 7.73-7.45 (m, 4 H, ArH) 2.37 (t, 2 H, $^3J = 6.8$ Hz CCH₂), 1.63-1.21 (m, 18H, CH₂), 0.98 (t, 3 H $^3J = 7.2$ Hz, CH₃).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 168.6, 137.3, 131.9, 131.4, 129.6, 129.3, 123.5, 91.6, 80.7, 31.6, 29.0, 28.8, 23.1, 17.4, 14.2.

6.26.2 *4,4'-Bis-(oct-1-ynyl)-benzophenone (30)*

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7.84 and 7.45 (AA'BB', 4 H, $^3J = 8.2$ Hz, ArH), 2.39 (t, 2 H, $^3J = 6.8$ Hz CCH₂), 1.65-1.20 (m, 18 H, CH₂), 0.95 (t, 3 H $^3J = 7.4$ Hz, CH₃).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 197.1, 136.5, 132.0, 128.4, 127.9, 94.6, 87.4, 31.3, 29.4, 28.6, 23.5, 17.8, 13.9.

6.26.3 4,4'-Bis-[(triisopropylsilyl)-ethynyl]-benzophenone (31)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.79 and 7.41 (AA'BB', 4 H, ³J = 8.0 Hz, ArH), 1.23-1.12 (m, 14 H, TIPSH).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 196.8, 135.9, 132.8, 129.3, 127.3, 95.8, 92.6, 17.9, 11.6.

6.26.4 2-[(Triisopropylsilyl)-ethynyl]-benzamide (32)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.83 (m, 1 H, ArH), 7.52-7.31 (m, 3 H, ArH), 6.10 (s, br, 2 H, CONH₂), 1.18-1.10 (m, 14 H, TIPSH).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 133.6, 133.1, 130.3, 128.4, 128.1, 126.7, 126.6, 125.9, 125.1, 121.2, 96.1, 93.3, 18.4, 12.0.

6.26.5 2-[(Triisopropylsilyl)-ethynyl]-benzoic acid (33)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 11.24 (s, br, 1 H, COOH), 8.21 (m, 1 H, ArH), 7.78-7.42 (m, 3 H, ArH), 1.15-1.09 (m, 14 H, TIPSH).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 172.1, 138.2, 132.3, 131.5, 129.2, 129.0, 122.9, 97.4, 94.7, 18.1, 12.2.

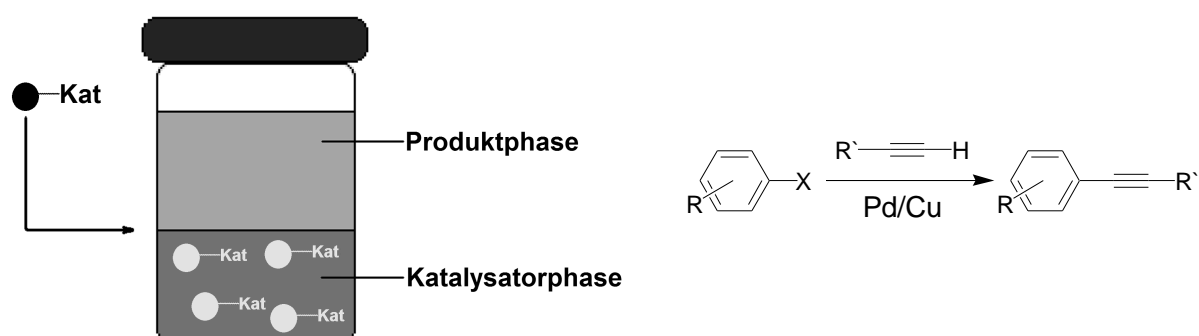
6.26.6 5,7-Di-tert-butyl-2-phenyl-benzofuran (34)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.88-7.83 (m, 2 H, ArH), 7.53-7.20 (m, 5 H, ArH), 6.96 (s, 1 H, FuranyH), 1.56 (s, 9 H, ^tBuH), 1.37 (s, 9 H, ^tBuH).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 156.0, 148.1, 141.4, 136.5, 130.1, 129.3, 128.7, 126.8, 123.3, 118.6, 116.3, 112.1, 36.4, 35.8, 31.7, 29.7.

7 Zusammenfassung

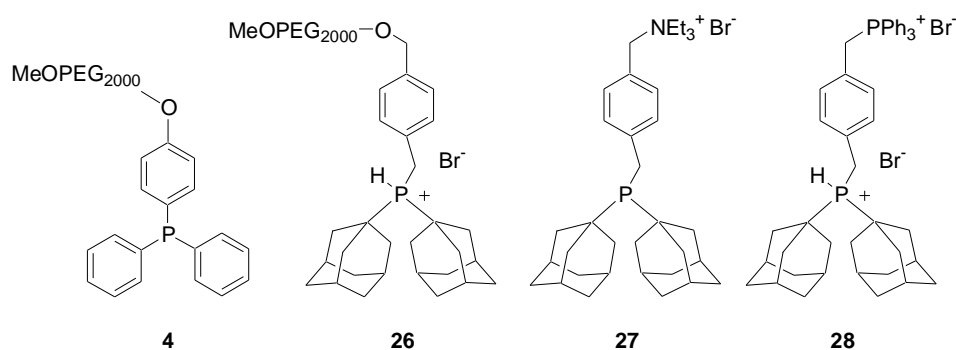
Im Mittelpunkt dieser Arbeit stand die Entwicklung geeigneter Katalysatorsysteme für die flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse in der Sonogashira-Kupplung von Arylhalogeniden und 1-Alkinen. Das Konzept dieses Verfahrens basiert auf der Verwendung von Katalysatoren, die in einem System zweier unmischbarer Flüssigkeiten eine hohe Präferenz für eine der beiden Phasen besitzen. Nach beendeter Reaktion kann die Isolierung des Produkts durch eine simple Phasentrennung erfolgen.



Dieses Ziel sollte außerdem unter Verwendung möglichst preisgünstiger und toxikologisch unbedenklicher Reagenzien und Lösungsmittel erreicht werden, um die entwickelten Verfahren sowohl aus ökonomischen als auch aus ökologischen Aspekten interessant zu machen.

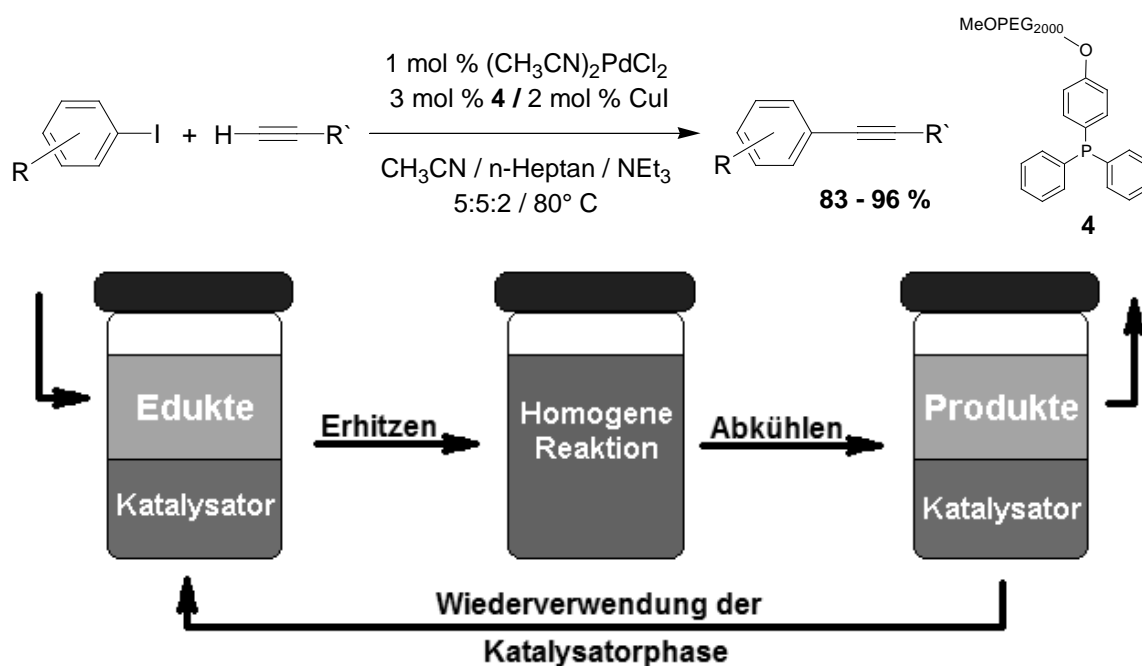
7.1 Phosphinliganden für die Zweiphasenkatalyse

Um eine hohe Phasenpräferenz des Katalysators zu gewährleisten, wurden Phosphinliganden kovalent an verschiedene polare, lösliche Trägermaterialien gebunden. Als geeignete Trägergruppen erwiesen sich Polyethylenglykol-Monomethylether (MeOPEG) und quarternäre Ammonium- bzw. Phosphoniumsalze.



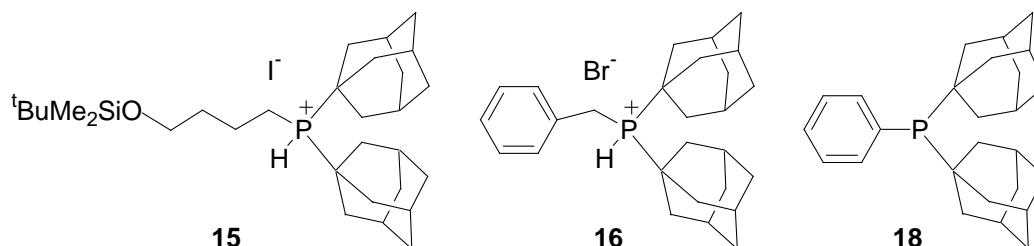
7.2 Zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden

Mit Hilfe des MeOPEG geträgerten Triphenylphosphins **4** konnten Aryliodide und 1-Alkine unter thermomorpher Reaktionsführung im Zweiphasensystem CH₃CN/NEt₃/n-Heptan in sehr guten bis exzellenten Ausbeuten gekuppelt werden. Der Katalysator ließ sich ohne merklichen Aktivitätsverlust über insgesamt fünf Reaktionszyklen wiederverwenden.

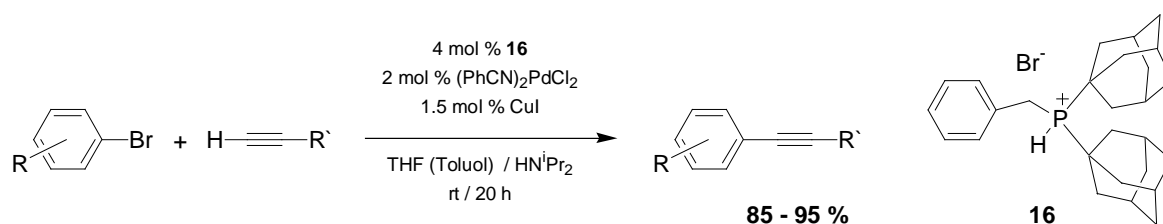


7.3 Zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden

Da die Anwendung der Reaktionsbedingungen für die thermomorphe, zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Aryliodiden auf die Umsetzung von Arylbromiden nicht erfolgreich war, wurden mehrere elektronenreiche, sterisch anspruchsvolle Phosphinliganden vom Typ RP(1-Ad)₂ dargestellt.



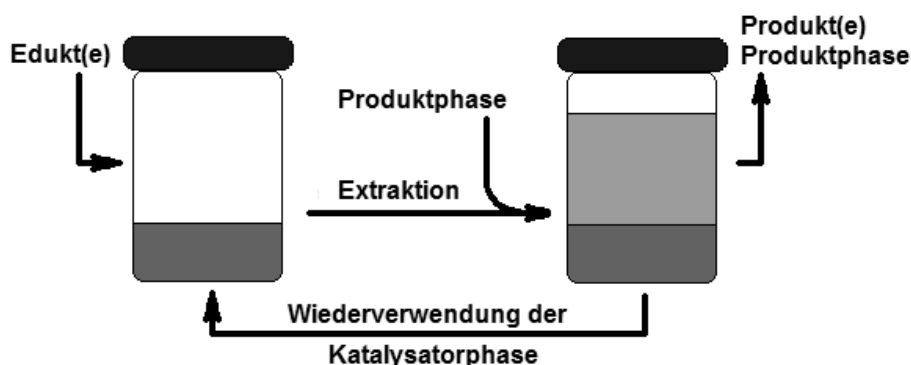
Bei den folgenden Screeningexperimenten erwies sich (1-Ad)₂PBn **16** als besonders geeigneter Ligand. Ein auf diesem Phosphin basierender Katalysator ermöglicht die effektive Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden und 1-Alkinen bei Raumtemperatur in sehr guten bis ausgezeichneten Ausbeuten. Dieser Katalysator besitzt damit eine vergleichbare Aktivität, wie die bis zu diesem Zeitpunkt besten Katalysatoren für die Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden.



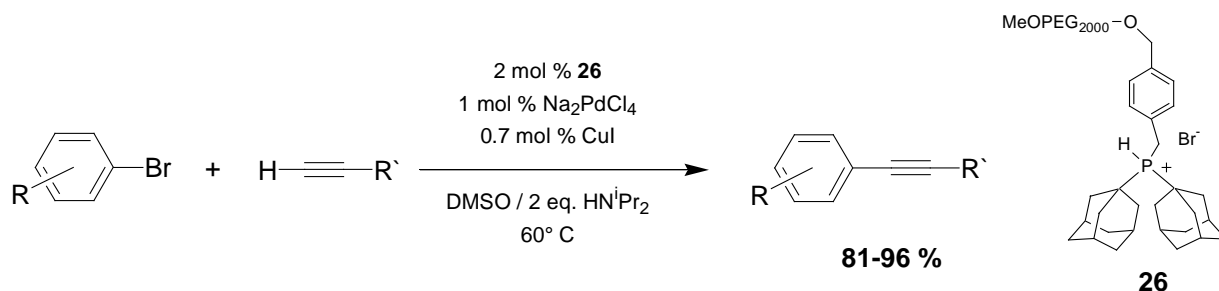
Durch ein sich anschließendes, kombiniertes Lösungsmittel-/Basenscreening konnten die Kombinationen DMF/Cs₂CO₃, DMSO/Na₂CO₃ und DMSO/HNⁱPr₂ als potentielle Kandidaten für eine effektive, zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden ermittelt werden.

Sämtliche Versuche einer thermomorphen Reaktionsführung in DMF/n-Heptan oder DMSO/n-Heptan/Toluol wurden von einem starken Ausbluten (Leaching) des Katalysators in die Produktphase begleitet. Es erwies sich deshalb als notwendig, die Reaktionsführung für die zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden zu modifizieren.

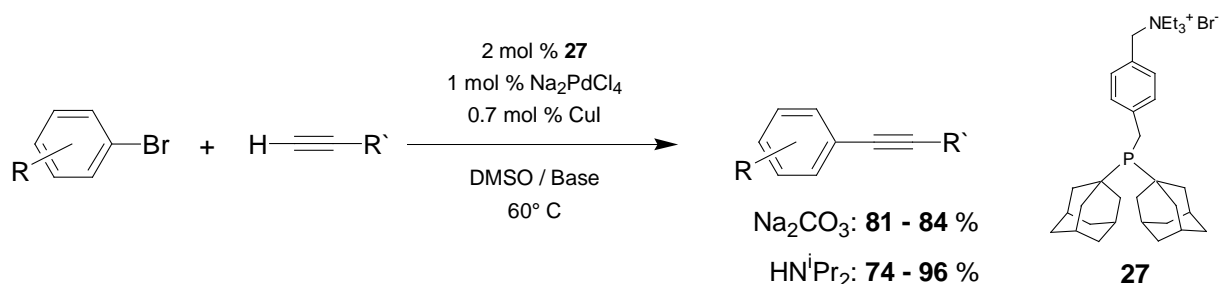
Die Durchführung der Reaktion erfolgte zunächst unter einphasigen Bedingungen in reinem DMSO. Anschließend wurde die Katalysatorphase zur Isolierung des Produktes mit n-Heptan extrahiert (extraktive Zweiphasenkatalyse).



Mittels der extraktiven Zweiphasenkatalyse in DMSO/n-Heptan, unter Verwendung des polymergeträgerten Phosphins **26** und mit HN^iPr_2 als Base, gelang die Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden und 1-Alkinen in sehr guten bis ausgezeichneten Ausbeuten. Der Katalysator konnte ohne signifikanten Aktivitätsverlust über insgesamt fünf Reaktionszyklen wiederverwendet werden.



Mit dem kationischen Phosphinliganden **27** wurden unter identischen Reaktionsbedingungen ebenfalls sehr gute Ausbeuten erhalten.



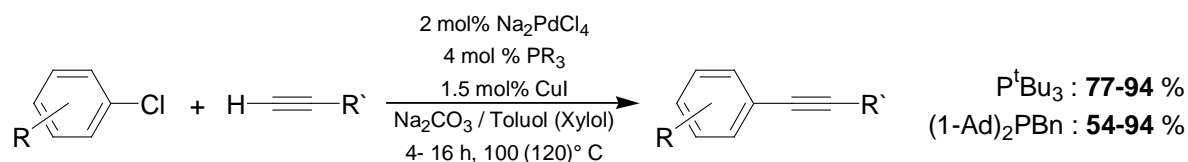
Eine Wiederholung der zweiphasigen Sonogashira-Kupplung über bis zu elf Zyklen konnte ebenfalls in guten Ausbeuten um 80 % verwirklicht werden. Anhand der Bestimmung der Turn Over Frequency (TOF) über fünf aufeinanderfolgende Reaktionszyklen konnte gezeigt werden, dass der Katalysator nur geringe Aktivitätseinbußen erleidet.

Die Bestimmung des Pd- und Cu-Leachings mittels TRFA belegte eine praktisch vollständige Retention des Katalysators in der DMSO-Phase. Anhand der erhaltenen Resultate der TRFA-Messungen ergibt sich ein Maximalwert des Pd- bzw. Cu-Leachings von 0.05 % bzw. eine Retention des Katalysators von mindestens 99.95 %.

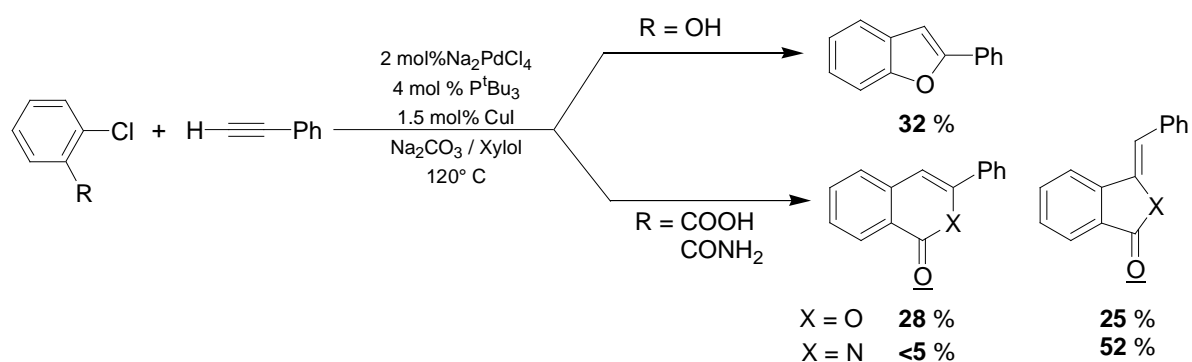
7.4 Sonogashira-Kupplung von Arylchloriden

Unter Verwendung der beiden sterisch anspruchsvollen Phosphine (1-Ad)₂PBn **16** und P^tBu₃ gelang die erstmalige Darstellung eines effektiven Katalysators für die Sonogashira-Kupplung aktivierter und deaktivierter Arylchloride mit verschiedenen 1-Alkinen.

Bei Temperaturen zwischen 100° und 120° C können eine breite Palette von Arylchloriden mit Phenylacetylen, 1-Octin und TIPS-Acetylen erfolgreich gekuppelt werden. Die entsprechenden Kupplungsprodukte wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten.

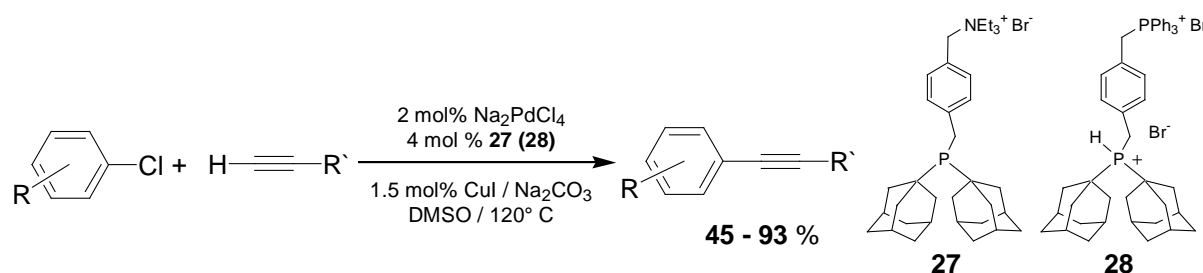


Der Katalysator ermöglicht außerdem durch Umsetzung von o-Chlorbenzoesäure, o-Chlorbenzamid oder o-Chlorphenol mit Phenylacetylen einen direkten Zugang zu substituierten Benzofuranen, Isochromenonen, Isfumaronen und Isoindolonen in Ausbeuten zwischen 30 und 60 %.



7.5 Zweiphasige Sonogashira-Kupplung von Arylchloriden

Mit den beiden kationischen Phosphinliganden **27** und **28** konnte ein Katalysatorsystem für die zweiphasige Sonogashira-Kupplung aktivierter und deaktivierter Arylchloride entwickelt werden. Aktivierte Arylchloride wurden in sehr guten Ausbeuten bis über 90 %, deaktivierte Arylchloride in Ausbeuten um 50 % umgesetzt. Der Katalysator konnte über fünf Zyklen wiederverwendet werden.



Wie im Falle der zweiphasigen Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden konnte bei der Umsetzung aktivierter Arylchloride mittels TOF-Messung über fünf Zyklen gezeigt werden, dass der Katalysator nur geringfügige Aktivitätsverluste erleidet.

7.6 Fazit

Im Rahmen dieser Arbeit konnten effektive Katalysatoren für die Sonogashira-Kupplung unter den Bedingungen der flüssig-flüssig Zweiphasenkatalyse entwickelt werden. Es wurden modifizierte Phosphinliganden mit polaren Trägern wie Polyethylenglykol-monomethylether (MeOPEG) oder quarternären Ammonium- bzw. Phosphonium-Gruppen dargestellt, welche in flüssig-flüssig Zweiphasengemischen hohe Präferenz für die polare Phase zeigen. Mit Hilfe dieser Liganden gelang die zweiphasige Sonogashira-Kupplung unter thermomorpher bzw. extraktiver Reaktionsführung. Sowohl Aryliodide, Arylbromide als auch Arylchloride konnten der zweiphasigen Sonogashira-Kupplung zugänglich gemacht werden. Des weiteren gelang die Darstellung des ersten Katalysatorsystems, welches eine effektive Sonogashira-Kupplung deaktivierter Arylchloride mit Phenylacetylen, TIPS-Acetylen und 1-Octin ermöglicht.

8 Literaturverzeichnis

- [1] A. Libavius, *Alchemia*, Frankfurt **1597**, 204. Die hier zitierte deutsche Übersetzung aus: *Die Alchemie des Andreas Libavius* (Hrsg. F. Rex), Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße **1964**, 277.
- [2] J. J. Berzelius, *Jahresber. Chem.* **1836**, 15, 242; (übersetzt von Fr. Wöhler).
- [3] Anm. Der Ausdruck „Verwandtschaft“ wurde in diesem Zusammenhang wie der heutige Begriff der Reaktionsfähigkeit verwendet.
- [4] <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1909/index.html>.
- [5] W. Ostwald, *Z. phys. Chem.* **1894**, 15, 705.
- [6] Döbereiner gelang schon im Jahre 1816 die durch Platinmohr (feinst verteiltes Pt-Metall, welches er durch thermische Zersetzung von $(\text{NH}_4)_2\text{PtCl}_6$ erhielt) katalysierte Oxidation von Ethanol zu Essigsäure.
- [7] J. W. Döbereiner, *Über neu entdeckte, höchst merkwürdige Eigenschaften des Platins und die pneumatisch-capillare Tätigkeit gesprungener Gläser*, **1824**.
- [8] Die Menge der durch dieses Verfahren produzierten Schwefelsäure liegt zur Zeit über 150 Millionen Jahrestonnen. N. Wiberg, *Holleman Wiberg Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 101. Aufl., Walter de Gruyter Verlag Berlin, **1995**.
- [9] F. Fischer, H. Tropsch, *DE 567069*, **1926**.
- [10] O. Roelen, *DE 849 548*, **1952**. (Anm. Das Patent wurde schon 1938 angemeldet, ging aber in den Wirren des 2. Weltkriegs unter), siehe hierzu auch W. A. Herrmann, *Festvortrag zum 75. Gründungsjubiläum der RUHRCHEMIE AG*, Oberhausen, **28. 10. 2002**.
- [11] K. Ziegler E. Holzkamp, H. Breil, H. Martin, *Angew. Chem.* **1955**, 67, 541.
- [12] gemeinsamer Nobelpreis 1963, <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1963/index.html>.
- [13] G. W. Parshall, S. D. Ittel, *Homogeneous Catalysis: The Applications and Chemistry of Catalysis by soluble Transition Metal Complexes*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1992**.
- [14] http://www.celanese.com/de/index/about_index/innov-home/innov-prod/innov-acetic/innov-acetic-process.htm.
- [15] Gemeinsamer Nobelpreis 2001, <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/2001/index.html>.
- [16] a) B. Cornils, *Org. Proc. Res. & Dev.* **1998**, 2, 121; b) C. W. Kohlpaintner, R. W. Fischer, B. Cornils, *Appl. Cat. A* **2001**, 221, 219; c) D. Vogt in *Aqueous-Phase Organometallic Chemistry* (Hrsg. B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 7.1.
- [17] D. F. Shriver, P. W. Atkins, C. H. Langford, *Anorganische Chemie*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.
- [18] H. Beyer, W. Walter, W. Francke, *Lehrbuch der organischen Chemie* 23. Aufl., S. Hirzel Verlag, Stuttgart/Leipzig, **1998**.
- [19] Bildquelle: <http://www2.chemie.uni-erlangen.de/education/medprak/vorlesung/Folien/index.html>.

- [20] *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, 2. Aufl. (Hrsg. B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [21] <http://www.kitco.com/charts/>.
- [22] H. Alper, P. Arya, S. C. Bourque, G. R. Jefferson, L. E. Manzer, *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 920.
- [23] S. C. Bourque, F. Maltais, W. J. Xiao, O. Tardif, H. Alper, P. Arya, L. E. Manzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3035.
- [24] M. T. Reetz, G. Lohmer, R. Schwickardi, *Angew. Chem.* **1997**, *36*, 1526; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1526.
- [25] T. Koerts, J. H. M. C. van Wolput, A. M. de Jong, J. W. Niemantsverdriet, R. A. van Santen, *Appl. Catal. A-Gen.* **1994**, *115*, 315.
- [26] H. C. L. Abbenhuis, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 25.
- [27] M. K. Terasawa, T. Kanda, Y. Imanaka, S. Ternashi, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *162*, 403.
- [28] R. Franzén, *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 957.
- [29] R. Frenette, R. W. Friesen, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9177.
- [30] C. A. Parrish, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3820.
- [31] a) R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149; b) R. B. Merrifield, *Life During a Golden Age of Peptide Chemistry*, Hrsg. J. I. Seeman, ACS, Washington, D. C., **1993**.
- [32] Nobelpreis 1984, <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1984/index.html>.
- [33] a) M. Reggelin, *Nachr. Chem. Lab.* **1997**, *10*, 1002; b) P. H. Toy, K. D. Janda, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 546.
- [34] D. E. Bergbreiter, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3345.
- [35] Z. Lu, E. Lindner, H. A. Mayer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3543.
- [36] M. S. Goedheijt, B. E. Hanson, J. N. H. Reeck, P. C. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1650.
- [37] Y. Uozumi, T. Kimura, *Synlett.* **2002**, 2045.
- [38] *Aqueous-Phase Organometallic Chemistry*, (Hrsg. B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [39] J. P. Genet, M. Savignac, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 305.
- [40] H. Jänsch, S. Kannenberg, G. Boche, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2923.
- [41] P. L. Osburn, D. E. Bergbreiter, *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26*, 2015.
- [42] a) S. Schneider, W. Bannwarth, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4293; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4142; b) E. de Wolf, E. A. Speets, B. J. Deelman, G. van Koten, *Organometallics* **2001**, *20*, 3686; c) R. Fish, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1677.
- [43] C. C. Tzschucke, C. Markert, H. Glatz, W. Bannwarth, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4678; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4500.

- [44] C. Rocaboy, J. Gladysz, *Tetrahedron* **2002**, 58, 4007.
- [45] B. Richter, A. L. Spek, G. van Koten, B.-J. Deelman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3945.
- [46] J. J. J. Juliette, D. Rutherford, I. T. Horváth, J. A. Gladysz, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2696.
- [47] M. McCarthy, H. Stemmer, W. Leitner, *Green Chemistry* **2002**, 4, 501.
- [48] a) P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3926; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3772; b) R. Sheldon, *Chem. Commun.* **2001**, 2399.
- [49] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg. F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; b) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.
- [50] <http://www.isinet.com/isi/products/cc/>; <http://www.cas.org/SCIFINDER/SCHOLAR/>.
- [51] a) A. Zapf, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2908; b) A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4315; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4153; d) M. Beller, W. Mägerlein, A. F. Indolese, C. Fischer, *Synth.* **2001**, 7, 1099.
- [52] a) M. H. Ali, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2560; b) A. Aranyos, D. W. Old, A. Kiyomori, J. P. Wolfe, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4369; c) J. P. Wolfe, R. P. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550.
- [53] a) A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6989; b) C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2719; c) M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10099.
- [54] a) K. H. Shaughnessy, P. Kim, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2123; b) J. P. Stambuli, S. R. Stauffer, K. H. Shaughnessy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2677; c) O. Löber, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4366; d) A. H. Roy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1232.
- [55] a) W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C. P. Resinger, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 23; b) C. W. K. Gstöttmayr, V. P. W. Böhm, E. Herdtweck, M. Grosche, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1421; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1363; c) V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4191.
- [56] M. T. Reetz, E. Westermann, *Angew. Chem.* **2000**, 39, 170; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 165.
- [57] a) G. A. Grasa, A. C. Hillier, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1077; b) M. R. Buchmeiser, T. Schareina, R. Kempe, K. Wurst, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 634, 39; c) N. J. Whitcombe, K. K. Hii, S. E. Gibson, *Tetrahedron* **2001**, 57, 7449; d) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009; e) R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.* **2001**, 1540; f) J. A. Loch, M. A. Albrecht, E. Peris, J. Mata, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2002**, 21, 700; g) S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4676; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 113, 4544; h) G. Y. Li, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3643; i) K. H. Shaughnessy, R. S. Booth, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2757; j) L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1285; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1237.

- [58] a) G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151; b) <http://www.m-ww.de/pharmakologie/arzneimittel/bluthochdruckmittel/losartan.html>.
- [59] Y. Hong, G. J. Tanoury, H. S. Wilkinson, R. P. Bakale, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5607.
- [60] C. Niu, J. Li, T. W. Doyle, S. H. Chen, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6311.
- [61] a) M. Alami, B. Crousse, F. Ferri, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 114; b) <http://www.lamisil.com>.
- [62] A. L. Smith, E. N. Pitsinos, C. K. Hwang, Y. Mizuno, H. Saimoto, G. R. Scarlato, T. Suzuki, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1612.
- [63] a) M. R. Eberhard, Z. Wang, C. M. Jensen, *Chem. Commun.* **2002**, 818; b) L. Anastasia, E. Negishi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3111; c) C. Yang, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, *21*, 1020; d) H. Plenio, J. Hermann, A. Sehring, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1820; e) R. A. Batey, M. Shen, A. J. Lough, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1411. f) S. Ito, H. Inabe, N. Morita, K. Ohta, T. Kitamura, K. Imafuku, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1669.
- [64] O. Š. Miljanić, K. P. Vollhardt, G. D. Whitener, *Synlett.* **2003**, 29.
- [65] a) Bindungsenergien: ArI = 65 kcal/mol, ArBr = 81 kcal/mol, ArCl = 96 kcal/mol; b) V. V. Grushin, H. Alper in *Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis*, (Hrsg. S. Murai), Springer, Berlin, **1999**, 193.
- [66] J. F. Hartwig, F. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5373.
- [67] J. F. Hartwig, *Synlett.* **1997**, 329.
- [68] J. F. Hartwig, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1417.
- [69] J. P. Stambuli, R. Kuwano, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4746.
- [70] a) S. Otsuka, T. Yoshida, M. Matsumoto, K. Nakatsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5850; b) T. Yoshida, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2134; c) T. Yoshida, S. Otsuka, *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 113.
- [71] B. Jastorff, Vortrag im Rahmen der Veranstaltung „Green Solvents For Catalysis – Environmentally Benign Reaction Media“, DECHEMA, Bruchsal, **2002**.
- [72] Y. Chauvin, H. Olivier-Bourbigou, *J. Mol. Catal. A* **2002**, *182-183*, 419.
- [73] a) H. L. Chum, V. R. Koch, L. L. Miller, R. A. Osteryoung, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3264; b) J. S. Wilkes, J. A. Levisky, R. A. Wilson, C. L. Hussey, *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1236.
- [74] a) M. Poliakoff, N. Meehan, S. K. Ross, *Chemistry and Industry* **1999**, *99*, 453; b) <http://www.thomas-swan.co.uk>.
- [75] a) Kritische Daten für CO₂: 31.0° C. 73.75 bar; b) W. Leitner, *Chem. unserer Zeit* **2003**, *37*, 32.
- [76] Oligo- und Polyethylenglykole werden in großem Maßstab in Kosmetika verwendet (Shampoos, Duschgele etc.).

- [77] So bietet z. B. Fluka MeOPEG-OH in den Molekulargewichten $M_w = 350, 550, 750, 1100, 2000$ und 5000 Dalton an. Das Mesylat MeOPEG-OMes ist mittlerweile ebenfalls in den Molekulargewichten 2000 und 5000 Dalton erhältlich, http://www.sigmaaldrich.com/Brands/Fluka___Riedel_Home.html.
- [78] a) J. Blanc, J. C. Henry, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6603; b) M. D. Miquel-Serrano, A. M. Masdeu-Bulto, C. Claver, D. Sinou, *J. Mol. Catal. A* **1999**, 143, 49.
- [79] P. Wasserscheid, H. Waffenschmidt, P. Machnitzki, K. W. Kottsieper, O. Stelzer, *Chem. Commun.* **2001**, 451.
- [80] A. Behr, N. Toslu, *Chem. Eng. Technol.* **2000**, 23, 122.
- [81] J. A. Loch, C. Borgmann, R. H. Crabtree, *J. Mol. Catal. A* **2001**, 170, 75.
- [82] P. Guerreiro, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, P. Dellis, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3423.
- [83] a) A. N. Ajjou, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1466; b) Z. Jin, X. Zheng, B. Fell, *J. Mol. Catal. A* **1997**, 116, 55.
- [84] a) D. E. Bergbreiter, P. L. Osburn, A. Wilson, E. M. Sink, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9058; b) D. E. Bergbreiter, P. L. Osburn, J. D. Frels, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11105; c) D. E. Bergbreiter, Y. S. Liu, P. L. Osburn, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4250; d) D. E. Bergbreiter, P. L. Osburn, Y. S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9531.
- [85] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagahira, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 50, 4467.
- [86] I. B. Campbell in *Organocopper Reagents*, IRL Press, Oxford, **1994**, 217.
- [87] a) F. Sieber, P. Wentworth, J. D. Toker, A. D. Wentworth, W. A. Metz, N. N. Reed, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5188; b) S. Bogdanovic, H.-J. Kleiner, S. Haber, H. Bahrmann, C.-D. Frohning, Celanese Chem Europe, US 6160180; c) Y. Chen, G. L. Baker, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6870.
- [88] O. Herd, A. Heßler, M. Hingst, M. Tepper, O. Stelzer, *J. Organomet. Chem.* **1996**, 522, 69.
- [89] D. E. Bergbreiter, Y.-S. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7843.
- [90] S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8551.
- [91] C. Markert, W. Bannwarth, *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 735.
- [92] N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5553.
- [93] M. G. Andreu, A. Zapf, M. Beller, *Chem. Commun.* **2000**, 2475.
- [94] A. Ehrentraut, A. Zapf, M. Beller, *Synlett.* **2000**, 1589.
- [95] T. Hundertmark, A. F. Littke, S. L. Buchwald, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1729.
- [96] T. V. Rajan-Babu, T. A. Ayers, G. A. Halliday, K. K. You, J. C. Calabrese *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6012.
- [97] A. Zapf, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2001**, 6, 1830.
- [98] D. Morales-Morales, R. Redon, C. Yung, C. M. Jensen, *Chem. Commun.* **2000**, 1619.

- [99] J. R. Goerlich, R. Schmutzler, *Phos., Sulf. and Sil.* **1995**, 102, 211. Die Methode zur Darstellung von (1-Ad)₂PCl aus (1-Ad)₂PH konnte im Vergleich zur Originalvorschrift (Chlorierung mit Phosgen in Toluol/DBU) deutlich vereinfacht werden.
- [100] a) H. Werner, G. Canepa, K. Ilg, J. Wolf, *Organometallics* **2000**, 19, 4756; b) H. Hoffmann, P. Schellenbeck, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 1134; c) W. Wolfsberger, W. Burkart, H. Werner, *Z. Naturforsch. B* **1992**, 47, 155; d) C. Crocker, R. J. Errington, R. Markham, C. J. Moulton, K. J. Odell, B. L. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4373; e) C. J. Moulton, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1980**, 299; f) B. L. Simms, J. A. Ibers, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 327, 137; g) M. E. van der Boom, S. Y. Liou, Y. Ben-David, L. J. W. Shimon, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6531.
- [101] M. Gandelman, D. Milstein, *Chem. Commun.* **2000**, 17, 1603.
- [102] M. R. Netherton, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2001**, 26, 4295.
- [103] H.-B. Kraatz, A. Pletsch, *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, 11, 1617.
- [104] H. Tomori, J. M. Fox, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5334.
- [105] V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3679.
- [106] D. E. Bergbreiter, P. L. Osburn, J. D. Frels, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11105.
- [107] D. Martin, H. G. Hauthal, *Dimethylsulfoxid*, Akademie Verlag, Berlin, **1971**.
- [108] J. A. Gladysz, *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 1319.
- [109] Es wurde von einer Verdopplung der Reaktionsgeschwindigkeit bei einer Erhöhung der Temperatur von 10 K ausgegangen.
- [110] http://www.schiwara.de/deutsch/pdf/Melisa_deutsch_0803.pdf.
- [111] C. Y. Chen, P. Dageneau, E. J. J. Grabowski, R. Oballa, P. O`Shea, P. Prasit, J. Robichaud, R. Tillyer, X. Wang, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2633.
- [112] A. Datta, H. Plenio, *Chem. Commun.* **2003**, 1504.
- [113] C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 314.
- [114] Marcus Süßner, *persönliche Mitteilung*, TU Darmstadt, **2002**.
- [115] R. Stürmer, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3509; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3307.
- [116] a) D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9722; b) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3586; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3387.
- [117] S. R. Stauffer, S. Lee, J. P. Stambuli, S. I. Hauck, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1423.
- [118] J. F. Hartwig, M. Kawatsura, S. I. Hauck, K. H. Shaughnessy, L. M. Alcazar-Roman, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5575.
- [119] a) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2570; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2413; b) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3621; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3415.
- [120] S. Lee, M. Jørgensen, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2729.

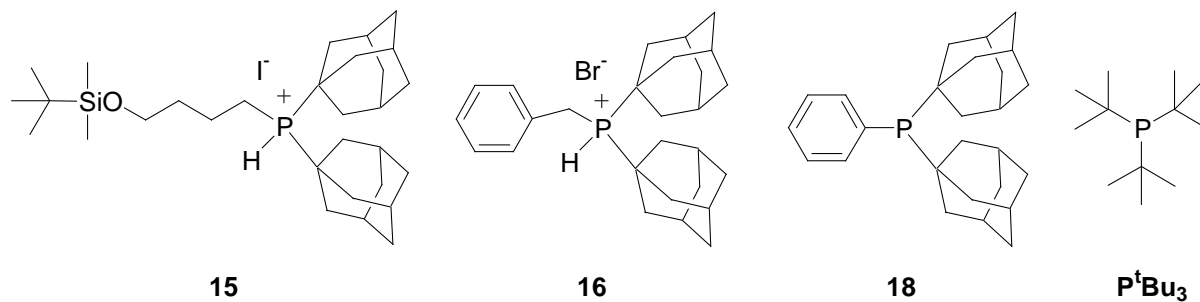
- [121] a) T. Sakamoto, M. Annaka, Y. Kondo, T. Araki, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 1890; b) T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 2362; c) T. Sakamoto, M. Shiraiwa, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Synthesis* **1983**, 312; d) N. Sato, A. Hayakawa, R. Takeuchi, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 503; e) C.-S. Kim, K. C. Russell, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8229.
- [122] A. N. Tischler, T. J. Lanza, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1653.
- [123] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176.
- [124] M. Sonoda, A. Inaba, K. Itahashi, Y. Tobe, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2419.
- [125] G. A. Molander, B. W. Katona, F. Machrouchi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8416.
- [126] a) (1-Ad₂)PCH₂Fc: Michael Preuß, *Diplomarbeit*, TU Darmstadt, **2003**; b) E. A. Lavrova, G. N. Koidan, A. P. Marchenko, A. M. Pinchuk, *Russ. J. Gen. Chem.* **1994**, 64, 1393.
- [127] A. S. Gruber, D. Pozebon, A. L. Monteiro, J. Dupont, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7345.
- [128] T. Jeffery, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113.
- [129] N. G. Kundu, M. W. Khan, *Tetrahedron* **2000**, 56, 4777.
- [130] M. J. Wu, L. J. Chang, L. M. Wei, C. F. Lin, *Tetrahedron* **1999**, 55, 13193.
- [131] N. G. Kundu, M. W. Khan, R. Mukhopadhyay, *Tetrahedron* **1999**, 55, 12363.
- [132] G. W. Kabalka, L. Wang, R. M. Pagni, *Tetrahedron* **2001**, 57, 8017.
- [133] J. C. Torres, R. A. Pilli, M. D. Vargas, F. A. Violante, S. J. Garden, A. C. Pinto, *Tetrahedron* **2002**, 58, 4487.
- [134] C. G. Bates, P. Saejueng, J. M. Murphy, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4727.
- [135] A. Arcadi, S. Cacchi, M. Del Rosario, G. Fabrizi, F. Marinelli, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9280.
- [136] A. Godt, Ö. Ünsal, M. Roos, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2837.
- [137] Ein weiterer, vielversprechender Ansatz zur Pd-katalysierten Darstellung von Indolen aus Arylhalogeniden findet sich bei: J. L. Rutherford, M. P. Rainka, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 15168.
- [138] D. D. Perrin, W. L. Armarengo, *Purification of Laboratory chemicals*, Pergamon Press, Oxford, **1989**.
- [139] <http://www.tu-darmstadt.de/fb/ms/fg/ca/geraete.html>.
- [140] R. Singh, G. Just, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4453.
- [141] A. S. Castanet, F. Colobert, T. Schlama, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3559.
- [142] P. D. Rao, S. Dhanalekshmi, B. J. Littler, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7323.
- [143] A. S. Karpov, F. Rominger, T. J. J. Müller, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1503.
- [144] H. F. Chow, C. W. Wan, K. H. Low, Y. Y. Yeung, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1910.
- [145] M. Erdélyi, A. Gogoll, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4165.
- [146] A. Mori, M. S. M. Ahmed, A. Sekiguchi, K. Masui, T. Koike, *Chem. Lett.* **2002**, 756.

^[147] Y. Nishihara, K. Ikegashira, K. Hirabayashi, J. Ando, A. Mori, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1780.

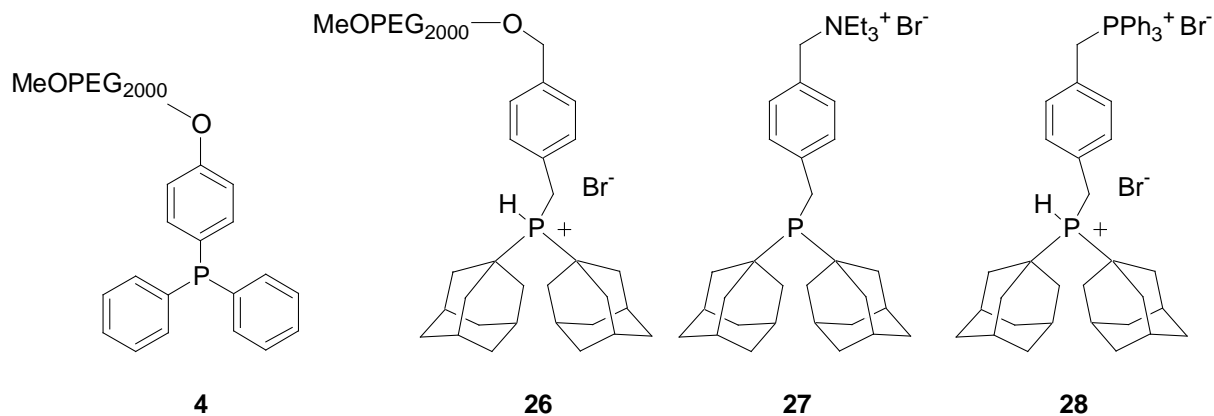
^[148] R. K. Gujadhur, C. G. Bates, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4315.

Verzeichnis der wichtigsten Verbindungen

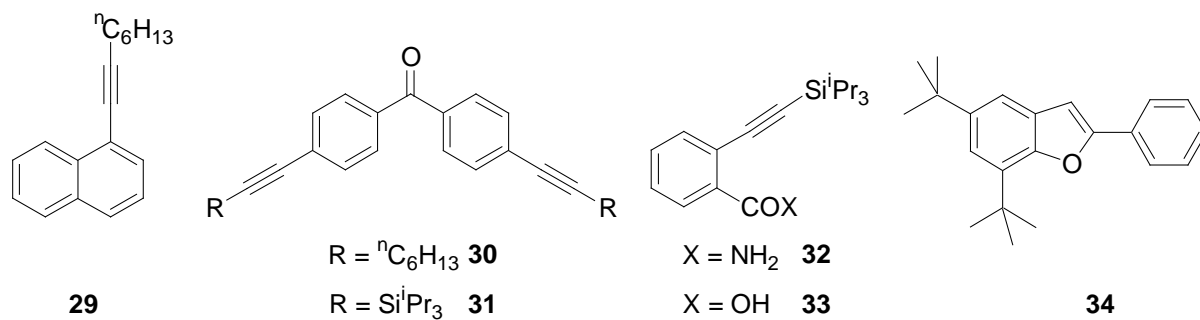
1.1 A Liganden für die Sonogashira-Kupplung



1.2 B Liganden für die zweiphasige Sonogashira-Kupplung



1.3 C Neue Kupplungsprodukte



Axel Köllhofer

Geboren	23. Mai 1972 in Kenzingen	
Eltern	Erhard Köllhofer, Schreiner	
	Sonja Köllhofer (geb. Henninger), Industriekauffrau	
Schulbesuch	1979 - 1983	Grundschule Königschaffhausen/Kiechlinsbergen
	1983 - 1989	Gymnasium Kenzingen
	1989 - 1992	Wirtschaftsgymnasium Emmendingen
Ersatzdienst	Aug. 1992 - Nov. 1993	Mobile Soziale Hilfsdienste der Arbeiterwohlfahrt in Kenzingen
Studium	Okt. 1993 - Apr. 1998	Studium der Chemie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
	Sept. 1995	Diplomchemiker-Vorprüfung
	Apr. 1998	Diplomchemiker-Hauptprüfung
	Jun. 1998 - Feb. 1999	Diplomarbeit unter der Leitung von PD Dr. H. Plenio am Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Albert-Ludwigs Universität Freiburg über „Koordinationschemie donorsubstituierter Resorcinarencavitanden“
	Mai 1999 - Nov. 2003	Dissertation unter der Leitung von Prof. Dr. H. Plenio am Eduard-Zintl-Institut für Anorganische und physikalische Chemie der TU Darmstadt zum Thema „Neue Katalysatoren für die Sonogashira-Kupplung“
	Seit Mai 1999	Wissenschaftlicher Assistent in den Anorganisch-chemischen Praktika des höheren und des gewerblichen Lehramtes sowie im Anorganischen Fortgeschrittenenpraktikum des Diplomstudiengangs Chemie an der TUD

Darmstadt, den 01.11.03

Axel Köllhofer

03.11.03

Zimmerstrasse 11 A

64283 Darmstadt

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass ich meine Dissertation selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

.....

Axel Köllhofer

03.11.03

Zimmerstrasse 11 A

64283 Darmstadt

Erklärung

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

.....